

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

462

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JEAN-JULIEN-LOUIS PARROT

Ancien interne des Hôpitaux de Paris.
Ancien Assistant de Physiologie à la Faculté de Médecine.

né le 7 Avril 1908, à Paris.

Les Manifestations de l'Anaphylaxie et les Substances histaminiques

ÉTUDE CLINIQUE EXPÉRIMENTALE

ET

THÉRAPEUTIQUE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE

1938

204



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Les Manifestations de l'Anaphylaxie
et les Substances histaminiques**

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JEAN-JULIEN-LOUIS PARROT

Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

Ancien Assistant de Physiologie à la Faculté de Médecine.

né le 7 Avril 1908, à Paris.

Les Manifestations de l'Anaphylaxie et les Substances histaminiques

ÉTUDE CLINIQUE EXPÉRIMENTALE

ET

THÉRAPEUTIQUE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie thérapeutique et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Laignel-Lavastine.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	{ LOEPER.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ CUNÉO.
	{ GOSSET.
	{ GREGOIRE.
	{ LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU.
	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	{ HOVELACQUE
	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE.	Pathologie chirurgi- cale.
BARIÉTY.	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) . . .	Pathologie médicale
BESANÇON (Justin) . . .	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA.	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK.	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GAYET.	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngol.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN.	Anatomie patholog.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LELONG.	Pathologie médicale.

MM.	
LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
LEVEUF.	Pathologie chirurgi- cale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychia- trie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgi- cale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU.	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgi- cale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie patholo- gique.
PETIT-DUTAILLIS. . . .	Pathologie chirurgi- cale.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgi- cale.
TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH.	Pathologie chirurgi- cale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.	
LARDENNOIS	Pathologie chirur.
LEROUX.	Anatomie patholo- gique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL.	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . . .		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER . . .	
CHIRAY		HEITZ-BOYER . .	
DONZELOT. . . .		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN.		SCHWARTZ . . .	
VALLERY-RADOT .		VELTER.	
(Pasteur)			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
LE LORIER			
LEVY-SOLAL . . .			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

LE DOCTEUR LÉON PARROT

Médecin Légiste de l'Université de Paris ,
Lauréat de l'Académie de Médecine.

A MA FEMME ET A MES FILLES

A MON FRÈRE

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Clinique Médicale,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine.

A MON MAITRE A L'HOPITAL ET AU LABORATOIRE

MONSIEUR DE PROFESSEUR LÉON BINET

Professeur de Physiologie,
Médecin de l'Hôpital Necker.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JULES TINEL

Médecin de l'Hôpital Beaujon-Clichy.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET.

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LABEY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE.

MONSIEUR LE DOCTEUR LORTAT-JACOB (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CLERC.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. DECOURT.

MONSIEUR LE DOCTEUR DE MASSARY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON.

MONSIEUR LE DOCTEUR BASCH.

Internat

MONSIEUR LE DOCTEUR CELICE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. TINEL.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ÉTIENNE CHABROL.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LOEPER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL HARVIER

A MADAME A. UNGAR

Interne en pharmacie.

ET A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES UNGAR

Docteur ès sciences.

LES

MANIFESTATIONS DE L'ANAPHYLAXIE

ET LES SUBSTANCES HISTAMINIQUES

I

INTRODUCTION

Dès que furent connues les actions pharmacologiques de l'histamine (DALE et LAIDLAW) [38], leur analogie avec les manifestations de l'anaphylaxie apparut. En général, la réaction anaphylactique et l'introduction d'une certaine quantité d'histamine, toutes les autres conditions étant les mêmes, sont suivies de symptômes semblables.

A la même époque (MANWARING [129]), il fut possible de montrer la présence dans l'organisme en état de choc anaphylactique d'une substance, véhiculée par les humeurs, dont les diverses propriétés allaient successivement s'identifier avec celles de l'histamine elle-même.

Tels sont les deux faits que nous nous proposons d'exposer au sujet de chacune des manifestations expérimentales et cliniques de l'anaphylaxie.

* * *

Il ne saurait être question par contre d'expliquer le mécanisme même de l'anaphylaxie par l'intervention d'une substance histaminique. Une telle substance, actuellement, ne saurait rendre compte de la sensibilisation, ni de la réaction anaphylactique antigène-anticorps. L'histamine ne se comporte pas comme un antigène. Il n'a jamais été envisagé, sauf par GORSCH [78] et par LEHNER et RAJKA d'expliquer l'anaphylaxie par une sensibilité particulière à l'histamine. La substance histaminique, libérée par

la réaction antigène-anticorps, agit sur l'organisme comme elle ferait en dehors de toute anaphylaxie.

Parmi les symptômes mêmes de l'anaphylaxie, certains d'entre eux ne sont pas déterminés par les substances histaminiques, mais par d'autres corps simultanément libérés : ainsi chez le chien l'incoagulabilité transmissible du sang qui apparaît à la suite du choc est expliquée par la libération d'antithrombine (NOLF).

* * *

L'action de l'histamine chez l'homme n'est pas identique chez tous les sujets : nous avons constaté notamment que, à une dose qui ne détermine chez le sujet normal que de légers troubles, l'histamine peut provoquer une crise d'asthme chez l'asthmatique, une crise de migraine, chez le migraineux. Des doses plus élevées détermineraient peut-être des manifestations semblables même chez le sujet sain : il subsisterait alors une simple différence de sensibilité ; mais ce qui importe ici c'est qu'il existe des différences d'un sujet à un autre. Il est possible encore que d'autres substances possèdent de semblables propriétés, mais ce que nous retenons ici c'est que tout se passe comme si, à la suite de la réaction antigène-anticorps, une certaine quantité d'histamine se trouvait libérée : il est aisé de comprendre alors que si cette réaction a lieu chez un asthmatique, elle puisse être suivie d'une crise d'asthme, et chez un migraineux, d'un accès de migraine. De même que l'action de l'histamine varie selon l'espèce animale, de même, chez l'homme, elle varie selon le type physiologique du sujet.

Une distinction absolue doit être maintenue entre deux faits très différents : 1^o quel que soit le terrain sur lequel elle apparaisse, la réaction anaphylactique sera toujours suivie d'une libération de substances histaminiques ; 2^o tel individu, à un même moment, réagira toujours à l'histamine selon le même type, quel que soit la source de cette substance : réaction anaphylactique, contenu intestinal, attrition tissulaire, introduction accidentelle ou expérimentale d'histamine.

Il existe donc selon le terrain une action typique de l'histamine (l'urticaire par exemple) et une action atypique (accès d'asthme

ou de migraine entre autres) ; puisqu'une substance histaminique est l'agent pathogène principal de l'anaphylaxie, il nous semble qu'il serait naturel de distinguer de la même manière quant aux symptômes, une anaphylaxie typique et une anaphylaxie atypique.

Ainsi défini, l'objet de ce travail, limité quant à l'anaphylaxie à ses manifestations, tend par ailleurs à dépasser l'anaphylaxie elle-même. En effet un même symptôme, quelle que soit son étiologie, traduit toujours la présence d'une même substance *lorsqu'il s'observe sur le même terrain*. Aussi, lorsque nous étudierons le rôle de l'histamine dans l'apparition des crises d'asthme et de migraine nous attacherons-nous autant à l'étude du type physiologique de l'asthmatique et du migraineux qu'au mécanisme de l'asthme ou de la migraine anaphylactique.

Le principe même de la spécificité chimique en séméiologie a été exprimé et développé par notre maître le Professeur Maurice LOEPER : « *Dans toute maladie, un produit chimique commande un symptôme, un symptôme stigmatise un produit nocif* » [120].

* * *

Il ne nous appartient pas de rappeler ici les diverses théories qui ont été successivement proposées pour justifier les caractères particuliers des manifestations anaphylactiques qui les distinguent des manifestations toxiques. Ces caractères différentiels sont les suivants :

1^o Leur détermination par une substance qui, à la même dose peut être tout à fait inactive sur l'animal témoin ; 2^o possibilité de réduire considérablement la dose de cette substance sans déterminer une diminution des manifestations anaphylactiques qui soit en rapport avec la réduction de cette dose, comme si un « relai » s'intercalait entre l'antigène et le symptôme ; 3^o manifestations semblables chez une même espèce quelle que soit la substance utilisée comme antigène, comme si le corps immédiatement responsable était le même dans tous les cas ; 4^o impossibilité de déterminer un second choc anaphylactique aussitôt après un premier, comme si celui-ci avait épuisé une certaine substance active.

Si l'on cherche à réduire les hypothèses au minimum, on est contraint d'en retenir trois : 1^o présence chez l'organisme sensibilisé

d'un anticorps anaphylactique intracellulaire lequel n'est pas identifiable *a priori* à l'anticorps d'immunité ; 2^o réaction antigène-anticorps intracellulaire avec modifications physico-chimiques du cytoplasme ; 3^o libération, au cours de ces modifications, de diverses substances d'origine cellulaire qui passent dans les humeurs : antithrombine, substances histaminiques.

La libération de substances histaminiques apparaît donc comme le dernier chaînon d'une suite de phénomènes ; nous verrons qu'à leur tour ces substances peuvent être l'origine d'une autre série de modifications physiologiques.

Ainsi la théorie histaminique de l'anaphylaxie est tout à fait indépendante des hypothèses concernant l'anticorps anaphylactique et la réaction antigène-anticorps ; elle ne supprime aucune théorie « sérologique » de l'anaphylaxie, et ne peut se trouver en contradiction avec aucune d'entre elles ; il existe d'ailleurs une certaine différence dans la valeur expérimentale des hypothèses rappelées plus haut : l'apparition de substances histaminiques est une notion expérimentale. Au contraire, la notion d'un anticorps anaphylactique ne constitue guère encore aujourd'hui, qu'une hypothèse commode.

« Si l'on est encore mal renseigné sur le processus qui prépare l'hypersensibilité », peut écrire BESREDKA [17], « ne serait-ce pas en raison de l'orientation imprimée dès le début à l'ensemble des recherches sur l'anaphylaxie ? Ne serait-ce pas pour la raison que l'anaphylaxie au lieu de rester en physiologie où elle vit le jour, fut aussitôt accaparée par les microbiologistes et, tout naturellement, envisagée sous le signe d'antigènes et d'anticorps ? Qu'il s'agisse du mécanisme de la sensibilisation, active ou passive, ou bien du déclenchement soudain du phénomène auquel nous donnâmes le nom de choc anaphylactique, l'explication ne variait guère : c'étaient toujours des anticorps sous différentes formes, que l'on ne manquait pas d'invoquer ».

* * *

Nos recherches cliniques ont été faites dans les services de nos Maîtres d'Internat : MM. le Professeur LÉON BINET, qui depuis huit ans est pour nous le guide le plus précieux et dont nous avons

été successivement l'interne à l'hôpital et l'assistant à la Faculté; le Dr J. TINEL; le Professeur agrégé Étienne CHABROL; le Professeur Maurice LOEPER et le Professeur Paul HARVIER; qu'ils soient assurés de notre gratitude pour nous avoir facilité nos recherches. Les travaux que notre Maître le Professeur Maurice LOEPER a consacrés depuis 1934 aux imidazols, puis aux amines pathogènes sont trop connus pour être rappelés ici [120], [121], [122]; le dosage de « l'indice d'imidazols » par la méthode de LOEPER, LESURE et THOMAS de 1936 a été appliquée à la clinique en collaboration notamment avec Marcel PERRAULT pour les intoxications alimentaires. Il ne nous appartient pas de reprendre ici les critiques qui ont été formulées par divers auteurs au sujet du dosage colorimétrique de l'histamine en clinique; la réaction de PAULY, on le sait, est insuffisamment sensible, elle n'est pas spécifique de l'histamine, ni même des imidazols et permet donc des erreurs par excès qui, dans certaines conditions, peuvent être considérables. Le test biologique et la sélection préalable qu'il exige, tels que nous les avons pratiqués, conformément à la méthode de BARSOU et GADDUM exposent d'ailleurs à certaines incertitudes qui seront exposées plus loin. Nos travaux expérimentaux et nos dosages ont été effectués à l'Hospice de La Rochefoucauld, puis à l'Hôpital Beaujon-Clichy dans le service de notre Maître le Dr J. TINEL. Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli dans son laboratoire et nous sommes heureux d'avoir travaillé sous sa direction.

Que le Dr Georges UNGAR, sans lequel ce travail n'aurait pu être mené à bien, y retrouve, avec l'image de notre amitié, le souvenir de trois années de recherches communes.

II

PARALLÈLE ENTRE LES MANIFESTATIONS DE L'ANAPHYLAXIE EXPÉRIMENTALE ET LES PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DE L'HISTAMINE

Il convient d'envisager d'abord très rapidement les analogies qui existent entre le choc anaphylactique et le choc histaminique.

a) Exemple d'une espèce animale.

Chez le chien, par exemple, les deux phénomènes peuvent être mis en parallèle ; cliniquement, c'est le même début brusque avec polypnée, accélération du pouls, abattement profond, vomissements et diarrhée quelquefois sanglants (SCHITTENHELM et WEICHARDT [166]). Le retour à l'état normal survient aussi rapidement dans les deux cas dans les formes légères. Dans les formes graves, dans l'un et l'autre cas, l'autopsie permet de constater des lésions congestives ou hémorragiques du tube digestif et du foie (RICHET [158]).

L'analyse physiologique des symptômes confirme leur ressemblance ; la même dilatation capillaire importante caractérise les deux chocs.

Action sur la tension artérielle. — La chute tensionnelle dans les deux chocs, est aussi importante et aussi durable.

Action sur les muscles lisses. — MANWARING, HOSEPIAN, ENRIGHT et PORTER [137] observent au cours du choc anaphylactique du chien des contractions de l'utérus, de la vessie, de l'esto-

mac, du côlon et du rectum ; or ces contractions ne sont pas les simples conséquences de l'hypotension, car une saignée importante ne les détermine pas, ni de la congestion passive des viscères car la ligature de la veine porte ne les produit pas non plus.

Action sur les sécrétions. — J. TINEL, UNGAR et ZERLING [186] constatent que l'injection de l'antigène à un chien sensibilisé est suivie d'une activation considérable de la sécrétion gastrique (voir la fig. 1), alors que semblable fait ne s'observe pas chez l'animal neuf à la suite de la même injection.

Action sur la perméabilité vasculaire. — L'histamine accroît la perméabilité des capillaires et augmente ainsi légèrement le flux lymphatique (DALE et LAIDLAW [39]). De même au cours du choc anaphylactique du chien, PETERSEN et LEVINSON [152] constatent une augmentation immédiate de la perméabilité endothéliale avec accroissement du flux lymphatique.

Action sur le sang. — a) FORMULE SANGUINE. — *La diminution du nombre des globules blancs* et particulièrement des polynucléaires est notée par BIEDL et KRAUS [19] dans le choc anaphylactique du chien. Mêmes modifications sont observées par DALE et LAIDLAW [40] dans le choc histaminique.

Les plaquettes sanguines deviennent si nombreuses au cours du choc anaphylactique du chien que BEHRING attribua les symptômes de ce choc à des embolies cérébrales de plaquettes. Même hyperplaquettose avec apparence d'agglutination s'observe chez le même animal sous l'influence de l'histamine (DALE et LAIDLAW [40]).

b) CONSTITUANTS CHIMIQUES. — *Le cholestérol* légèrement diminué dans le sérum, au cours du choc anaphylactique du chien (STERN et REISS [177]), diminue également sous l'influence de petites doses d'histamine ; le mécanisme de cet abaissement a été étudié par CORNELL [34]. Des doses plus élevées d'histamine sont au contraire suivies d'hypercholestérolémie : TANGL et RECHT [183], FIESSINGER, GAJDOS et PANAYOTOPOULOS [62 bis], GOEBEL [77].

Le glucose sanguin s'élève chez le chien à la suite d'un choc

anaphylactique ; des recherches histologiques et chimiques permettent à O'NEILL, BING MOY et MANWARING [147] de constater une disparition presque complète du glycogène hépatique entre la dixième et la soixante-dixième minute d'un choc anaphylactique chez le chien. Chez le même animal, CHAMBERT et THOMSON observent une forte élévation de la glycémie à la suite du choc histaminique.

c) CONCENTRATION EN IONS HYDROGÈNE. — Le pH du sang diminue sous l'influence d'une injection intraveineuse d'histamine (FELDBERG et SCHILF [58]) ; même abaissement s'observe au cours du choc anaphylactique (EGGSTEIN) — (BIGWOOD, COGNIAUX et COLLORD [20]).

Variations de la sécrétion d'adrénaline. — Au cours du choc anaphylactique du chien chloralosé, HOUSSAYE et MOLINELLI [91] démontrent l'existence d'une décharge d'adrénaline.

Au cours du choc histaminique les mêmes auteurs ont montré l'augmentation de l'adrélinosécrétion ; nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur ce point.

b) Parallèle chez les diverses espèces animales.

Il est remarquable de constater que si l'on considère les diverses espèces animales, l'analogie se maintient entre l'action de l'histamine et les manifestations anaphylactiques.

Tout d'abord, si les animaux de laboratoire sont classés selon leur sensibilité décroissante à l'histamine (cobaye, lapin, chien, souris, rat) ils se trouvent également classés selon la facilité et la constance avec laquelle ils subissent le choc anaphylactique. Cet argument classique n'a en réalité que peu de valeur, car le classement serait à peu près le même si l'on envisageait la sensibilité à bien d'autres toxiques qu'à l'histamine : par exemple : pilocarpine ou atropine, et même si l'on rangeait les espèces animales selon la fréquence et la gravité de la tuberculose (MAIGNON et V. BRETEGNIE [128]).

Il est beaucoup plus important de constater que pour chaque espèce, l'histamine est capable de reproduire le tableau sympto-

matique qui caractérise le choc anaphylactique chez cette espèce. Ainsi la contracture spasmodique des bronches, si particulière au choc anaphylactique du cobaye (AUER et LEWIS [7]) est également réalisée chez cet animal* par une injection d'histamine (MANWARING et KUSAMA [139]), même sur le poumon isolé.

Chez le lapin, le choc anaphylactique provoque la mort par vasoconstriction pulmonaire et distension du cœur droit. L'histamine tue cet animal selon un mécanisme semblable (DALE et LAIDLAW [38]).

Chez le pigeon, le choc anaphylactique se manifeste, sur la musculature gastrique, par une contraction hypertonique de la couche circulaire, avec chute du tonus de la couche longitudinale ; cette double modification se montre encore si les nerfs de l'estomac ont été sectionnés ; elle n'est empêchée ni par l'atropine ni par la nicotine ; elle se trouve reproduite par l'histamine. HANZLIK, BUTT et STOCKTON, qui rapportent ces faits ([80] et [81]), après avoir reconnu que le choc anaphylactique et certains « poisons purement musculaires » comme l'histamine agissent selon un « mécanisme identique » et que leur action est impossible à distinguer, concluent néanmoins en faveur d'une théorie physique de l'anaphylaxie.

c) Parallèle des variations expérimentales.

Sous l'influence des mêmes modifications expérimentales, les manifestations anaphylactiques et histaminiques subissent chez une même espèce des variations parallèles.

L'Atropine. — Ainsi une propriété importante des actions de l'histamine est de n'être pas influencées en général par une injection préalable d'atropine, alors que ce dernier corps inhibe l'action des dérivés de la choline. L'atropine ne modifie pas non plus en général les manifestations anaphylactiques. RICHER [158] note le fait pour le chien, ARTHUS [5] réalise ses expériences sur le chien après une injection d'atropine et de morphine. Or, une exception vient souligner ici le remarquable parallélisme entre les symptômes anaphylactiques et histaminiques : chez le cobaye une injection préalable de sulfate d'atropine (5 milligrammes) permet à l'animal

de supporter ces doses d'histamine (1,25 mg. en trois injections se suivant rapidement) presque trois fois plus grandes que la dose normalement mortelle (0,50 mg.) (DALE et LAIDLAW [38]). De la même manière AUER et LEWIS [7], BIEDL et KRAUS [18], avaient constaté que l'atropine protège le cobaye contre le choc anaphylactique.

Les anesthésiques. — Chez des cobayes sensibilisés, anesthésiés à l'éther, BESREDKA [17] observe que l'injection intracérébrale de 0,25 cm³ de sérum de cheval, dose mortelle chez les témoins, ne provoque plus « le moindre symptôme d'anaphylaxie » ; à vrai dire, cette apparence clinique n'exclue pas la possibilité d'un choc ; d'ailleurs le cobaye se réveille vacciné comme à la suite d'un choc normal. Or, l'anesthésie, à l'uréthane par exemple, peut, chez le cobaye, supprimer le bronchospasme histaminique (DALE et LAIDLAW) même sur le poumon isolé (BAEHR et PICK [8]). L'animal anesthésié supporte des doses d'histamine beaucoup plus élevées que les témoins (DALE et LAIDLAW).

Chez le lapin l'anesthésie à l'éther supprime l'action de l'histamine sur les muscles lisses ; de même MANWARING et MARINO [141] constatent dans ces conditions que le choc anaphylactique, chez cet animal, n'est plus suivi d'une contracture de la musculature vésicale.

Ainsi, chez le cobaye et le lapin, animaux chez lesquels l'histamine agit surtout sur les muscles lisses, l'anesthésie atténue l'action de cette base ; mais chez le chien et le chat l'action de l'histamine se fait surtout sur la perméabilité des parois capillaires et l'anesthésie semble favoriser cet effet. DALE estime aussi que chez l'homme, une anesthésie à l'éther ou au chloroforme est capable d'aggraver un choc traumatique.

La surrénalectomie. — Le rat, qui est normalement réfractaire au choc histaminique et au choc anaphylactique, devient sensible à ces deux chocs après ablations des médullo-surrénales (SUDEN [180], WYMAN et SUDEN [206]).

d) Parallélisme d'action sur les organes isolés.

Il n'est pas nécessaire d'insister sur le phénomène de SCHULTZ [168] et de DALE [36] : l'intestin ou l'utérus isolé d'un cobaye

sensibilisé se contracte au contact de l'antigène. L'histamine agit de même. Certains sympatholytiques de synthèse suppriment l'un et l'autre phénomènes (UNGAR, PARROT et BOVET [194]) ; de même l'addition d'aldéhyde formique (KENDALL [100], [101], [102], [103]).

De la même manière, la comparaison pourrait être suivie sur d'autres organes isolés : poumon isolé de cobaye par exemple (MANWARING et KUSAMA [139]).

e) Parallèle histologique.

Pour le lapin, HEINLEIN [86] a étudié le tableau histologique déterminé par des injections sous-cutanées quotidiennes de 0,2 mg. d'histamine pendant une survie de quatre à quarante-sept jours : l'auteur décrit une dislocation de l'endothélium vasculaire ; il existe des granulomes sous-endothéliaux, avec gonflement de la média ; une prolifération des cellules adventicielles s'accompagne de transsudation du plasma. Le tissu conjonctif présente un gonflement fibrinoïde par foyers disséminés. Les lésions ont été surtout importantes dans le foie, le cœur et les poumons. L'auteur compare ces lésions à celles que l'on observe à la suite du choc anaphylactique.

Pour le cobaye, le parallèle histologique entre le choc histaminique et le choc anaphylactique a été établi par MINOUCHI : l'auteur note d'ailleurs quelques différences : ainsi les éosinophiles sont plus nombreux que normalement dans le poumon de choc anaphylactique.

f) Discussion. L'incoagulabilité du sang.

Le parallélisme n'est pas absolu. — D'après SCHMIDT et STÄHELIN [167], la place du lapin dans l'échelle de sensibilité à l'histamine ne correspondrait pas à sa sensibilité à l'anaphylaxie ; il y aurait une autre divergence pour le rat et la souris. D'autre part, chez le chien, il existe dans le choc anaphylactique des symptômes qui indiquent une part plus active du foie que dans le choc histaminique : hypotension sus-hépatique plus considérable, flux lymphatique plus abondant.

En réalité, dans l'anaphylaxie la sensibilité à l'histamine n'est pas le seul facteur en jeu ; les symptômes dépendent encore du point où apparaissent les substances histaminiques (le foie, chez le chien), de leur abondance et de la rapidité de leur destruction.

Parallèle avec d'autres substances que l'histamine. — FRIEDBERGER et LANGER [67] montrent que l'histamine n'est pas le seul toxique qui, chez le cobaye, peut reproduire les symptômes du choc anaphylactique. Cependant lorsque ces auteurs essayent des substances différentes de l'histamine sur d'autres espèces animales, les complexes symptomatiques réalisés s'éloignent constamment du tableau anaphylactique de l'espèce correspondante.

Par contre, si l'on compare le choc anaphylactique avec le choc peptonique, chez le chien, on constate que la ressemblance est plus complète encore qu'avec le choc histaminique : en effet, l'injection de peptone détermine les mêmes signes de participation hépatique importante, la même incoagulabilité du sang, la même période réfractaire. Dès 1909, BIEDL et KRAUS [17 bis] relèvent ces ressemblances que confirment PFEIFFER et MITA [154]. En réalité, si l'injection de peptone agit chez le chien comme le choc anaphylactique c'est qu'elle libère chez cet animal les mêmes corps (substances histaminiques, antithrombine), du même organe (le foie).

L'incoagulabilité sanguine au cours du choc anaphylactique. — L'incoagulabilité du sang est un symptôme important du choc anaphylactique chez le chien. Chez l'homme, il existe quelquefois au cours du choc anaphylactique un allongement du temps de coagulation, mais le plus souvent au contraire le temps de coagulation se trouve écourté.

L'histamine n'a pas d'action notable sur la durée de la coagulation sanguine (DALE et LAIDLAW [38]). Certains auteurs signalent un raccourcissement du temps de coagulation : HASHIMOTO [84] observe le fait chez le chien à la suite de grosses doses intraveineuses ; SMITH [173] note chez le lapin parfois un léger raccourcissement du temps de coagulation. D'autres expérimentateurs constatent par contre un certain allongement de cette durée : DALE et LAIDLAW [39] ; BIEDL et KRAUS [19], POPIELSKI [155] chez le chien ; et pour le cobaye ARONSON [3], FRIEDBERGER et LANGER [67]. DZSINICH et PELY auraient constaté « que le temps de coagu-

« lation sanguine est allongé d'une manière très importante au point culminant de l'action de l'histamine, comme dans le choc anaphylactique ; il atteint parfois le double de sa valeur initiale » (cité d'après DZSINICH [52]).

L'histamine ne peut être rendue responsable de l'incoagulabilité sanguine telle qu'on l'observe dans le choc anaphylactique du chien : cette incoagulabilité est le fait d'antithrombine libérée simultanément par le foie (NOLF). Mais il était possible de supposer que l'histamine, présente dans le foie à une concentration élevée, pouvait libérer l'antithrombine. Nous avons, pour éprouver cette hypothèse, injecté à des chiens par voie portale une quantité d'histamine de 0,5 mg. par kilogramme de poids corporel ; nous n'avons jamais constaté un allongement du temps de coagulation. Au contraire, plusieurs fois cette durée fut raccourcie : dans une expérience, le sang veineux périphérique coagule en douze minutes avant l'injection ; ce temps passe à sept minutes et quatre minutes, au bout de cinq à dix minutes après l'injection. Ainsi, même indirectement, l'histamine ne saurait expliquer l'incoagulabilité sanguine.

Il est remarquable de constater que cette association de symptômes : incoagulabilité, hypotension, effet lymphagogue, se retrouve non seulement dans le choc peptonique du chien, mais encore chez cet animal à la suite d'injection de substances extrêmement diverses : sérum toxique (anguille), extraits d'organes, certaines diastases, certaines toxines microbiennes, certains venins... Ces substances, agissent, non par elles-mêmes, mais par l'intermédiaire du foie : en effet *in vitro*, elles n'ont aucune action, et sur l'animal entier, il suffit d'exclure la circulation porte pour que leur injection reste sans effet ; enfin sur un foie isolé, leur injection par la veine porte est suivie de l'apparition d'antithrombine par les veines sus-hépatiques à condition toutefois que des globules blancs soient présents dans le liquide de perfusion (DELEZENNE [44]).

Il s'agit donc de la réponse de la cellule hépatique à des stimuli très divers : la perfusion du foie de chien à l'eau distillée peut agir comme tel (DALY, PEAT et SCHILD [42]). La réaction anaphylactique ne représente qu'un de ces stimuli de la cellule hépatique du chien. La libération de substances histaminiques n'est qu'une de ses conséquences au même titre que la libération d'antithrombine.

LIBÉRATION D'UNE SUBSTANCE HISTAMINIQUE AU COURS DU CHOC ANAPHYLACTIQUE

Le fait qu'il existe une grande analogie entre le choc histaminique et le choc anaphylactique, n'entraîne pas la conclusion qu'une substance histaminique soit libérée au cours de ce dernier. Il peut se faire en effet que les mêmes cellules servent de point d'attaque à l'histamine et à la réaction anaphylactique antigène-anticorps et que, selon la conception de Besredka, les simples modifications physico-chimiques de ces cellules justifient les symptômes du choc anaphylactique.

a) **Expériences de transport humoral.**

Les expériences de transport humoral vont permettre de choisir entre les deux hypothèses possibles.

Dès 1910, MANWARING [129] avait relaté des expériences où les symptômes du choc anaphylactique étaient transmis d'un chien à un autre par une circulation croisée.

Plus tard MANWARING, HOSEPIAN, O'NEILL et BING MOY [138] mettent en connexion le train postérieur d'un chien normal avec la circulation carotido-jugulaire d'un chien sensibilisé ; lorsque l'antigène est injecté dans les veines du chien sensibilisé, des contractions apparaissent sur la vessie et le moignon du rectum de l'animal neuf ; de même, ces auteurs isolent un segment colique appartenant à un chien normal et le mettent en connexion avec la carotide d'un chien sensibilisé ; lorsque l'injection intraveineuse d'antigène est faite au chien sensibilisé une contraction apparaît

sur l'anse isolée. Nous avons déjà vu que l'hypotension artérielle n'est pas la cause de ces contractions.

De même TINEL, UNGAR et ZERLING [186] mettent un chien

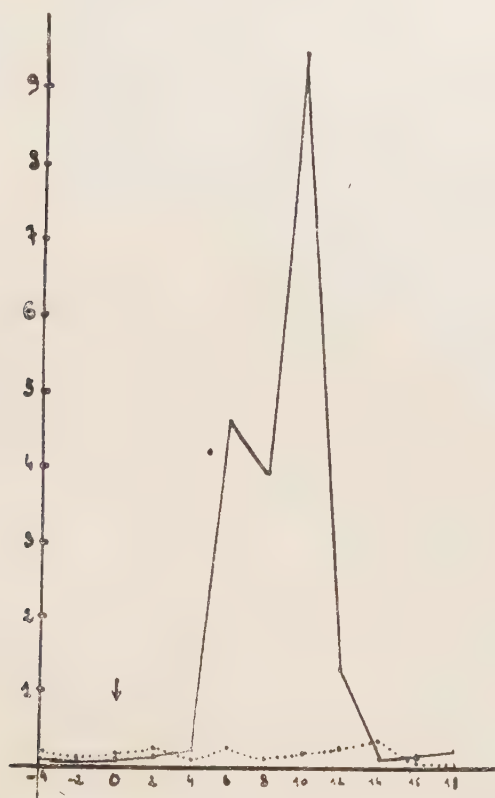


Fig. 1. — La sécrétion gastrique du chien au cours du choc anaphylactique : A un chien neuf servant de témoin B, 10 centimètres cubes de sérum de cheval sont injectés au temps 0 et sa sécrétion gastrique est figurée en pointillé. Après anastomose carotido jugulaire avec un chien A sensibilisé au sérum de cheval, 10 centimètres cubes de ce sérum sont injectés à ce chien et la sécrétion gastrique de l'animal B est enregistrée (trait plein). En abscisses : temps en minutes; en ordonnées sécrétion gastrique en centimètres cubes (J. Tinel, Ungar et Zerling [186]).

neuf en circulation croisée avec un chien sensibilisé : l'injection intraveineuse de l'antigène à l'animal sensibilisé est suivie chez le chien neuf d'une augmentation de la sécrétion gastrique (fig. 1). Or, l'injection intraveineuse d'antigène ne détermine aucune sécrétion gastrique chez un chien neuf témoin.

On est donc contraint de conclure que ces symptômes anaphylactiques, semblables aux symptômes histaminiques, sont déterminés par une substance présente dans la circulation. Cependant ces expériences de circulation croisée ne permettent pas toujours de mettre en évidence les modifications caractéristiques du choc.

C'est ainsi que WEIL et EGGLESTON (1916), puis WEIL (1917), ne peuvent reproduire aucun signe clinique de choc anaphylactique en injectant dans les veines d'un chien normal le sang d'un chien succombant à un choc anaphylactique ; ces auteurs sont donc conduits à formuler quelques réserves au sujet des expériences antérieures de MANWARING. Mais ce dernier (MANWARING et BRILL (1923) [131]), à son tour, critique les expériences précédentes : WEIL et EGGLESTON, en effet, n'ont pas enregistré la pression artérielle : or les symptômes cliniques d'un choc non fatal sont masqués par l'anesthésie ; d'autre part, ils n'ont pas prélevé le sang aux stades initiaux du choc anaphylactique et le toxique anaphylactique se détruit très rapidement ; c'est l'explication qui paraît convenir aussi à certaines expériences négatives de choc anaphylactique en circulation croisée, réalisées par MANWARING lui-même en collaboration avec HOSEPIAN, O'NEILL, et BING MOY [138]. Il convient de rappeler ici avec quelle rapidité l'histamine est elle-même détruite dans l'organisme.

D'ailleurs si les produits anaphylactiques paraissent peu concentrés dans la circulation générale n'est-il pas possible de les rencontrer plus abondants dans la veine afférente de tel ou tel viscère ? L'expérience montre en effet que certains organes jouent un rôle particulier, mais non exclusif, dans la libération de ces substances : tels sont le foie pour le chien, le poumon pour le cobaye.

b) Rôle du foie chez le chien.

MANWARING (1910) [129] établit que le foie joue un rôle particulier dans le choc anaphylactique du chien ; il montre que deux ligatures posées juste au-dessus du diaphragme sur l'aorte et la veine cave inférieure laissent apparaître les signes du choc dans la partie inférieure de l'animal, mais les font disparaître dans l'autre. Il peut ensuite éliminer tous les viscères abdominaux sauf le foie, sans supprimer le choc. Si au contraire le foie est exclu, le choc n'a plus lieu.

Puis MANWARING, exclue le foie de la circulation par des ligatures temporaires et constate que l'injection d'antigène, dans ces conditions n'est suivie d'aucun choc. Mais si les ligatures sont déliées avant que trois minutes ne se soient écoulées depuis la réinjection, un choc apparaît à ce moment, d'ailleurs atypique ; si elles sont relâchées cinq minutes après la réinjection, aucun choc ne survient plus, aucune phase réfractaire ne s'installe.

Puis DENECKE (1914) reprend la question mais ses expériences sont malheureusement d'interprétation malaisée. En 1917, MANWARING renouvelle ses expériences et insiste sur l'importance du tissu hépatique dans l'anaphylaxie chez le chien.

En 1923, MANWARING entreprend avec ses collaborateurs une série de recherches sur les réactions hépatiques du chien au cours des chocs anaphylactiques et peptoniques. Avec BRILL [131], puis BRILL et BOYD [132], il réfute tout d'abord la théorie de SIMONDS pour lequel la simple vaso-constriction hépatique commanderait mécaniquement les manifestations de choc chez le chien par hypertension portale et hypotension sus-hépatique, et il démontre que ce facteur mécanique n'entre que pour une faible part dans le mécanisme des symptômes. Même MANWARING et BOYD [130] peuvent montrer ensuite que le simple facteur mécanique résultant de la vaso-constriction hépatique et pulmonaire, et de la vaso-dilatation de l'intestin et des membres serait incapable de rendre compte chez le chien des symptômes du choc peptonique. Avec CLARK et CHILCOTE, MANWARING [134] achève de montrer que le facteur hépatique n'est pas unique et qu'il est encore possible de provoquer un choc peptonique chez un chien dont le foie est exclu. MANWARING, FRENCH et BRILL [135] étudient alors le mécanisme par lequel la traversée hépatique est ralentie au cours du choc peptonique du chien : le facteur dominant est, selon eux, l'accroissement de perméabilité de l'endothélium sinusoïdal ; il s'ensuit un œdème hépatique « explosif » avec gonflement des cellules parenchymateuses et constriction passive des capillaires et des veines : le poids du foie, à l'exclusion du sang qu'il contient, se trouve ainsi augmenté de 95 p. 100 environ dans les premiers stades du choc peptonique (MANWARING, HOSEPIAN et BEATTIE) [136]. L'histamine détermine de semblables « œdèmes explosifs » dans le foie, le poumon, le rein et l'intestin (MANWARING, MONACO, et MARINO [142] ; au cours de

l'action générale de l'histamine les effets vaso-moteurs doivent neutraliser leurs effets sur la tension artérielle ; l'hypotension traduit donc vraisemblablement l'exsudation de liquide sanguin.

Enfin MANWARING, CHILCOTE et HOSEPIAN [133] étudient les réactions anaphylactiques d'organes isolés perfusés par des solutions salines et les comparent à l'action de l'histamine sur ces organes.

En 1925, MANWARING, HOSEPIAN, ENRIGHT et PORTER [137] confirment que le chien sensibilisé dont le foie est exclu par une fistule d'Eck, ne présente habituellement aucune hypotension, aucune contraction utérine, vésicale, colique, ni rectale à la suite de l'injection d'épreuve. D'autre part chez ces animaux, l'action de l'histamine est restée normale tant sur la tension artérielle que sur les muscles lisses ; les auteurs concluent donc que la contraction de ces muscles n'est pas un phénomène anaphylactique primaire, mais secondaire à l'action de produits libérés par le foie et ayant une action histaminique.

Puis MANWARING, HOSEPIAN, O'NEILL et BING MOY [138] réalisent la contre-expérience : ils insèrent le foie d'un chien sensibilisé dans la circulation carotido-jugulaire d'un chien neuf, puis, injectant l'antigène à ce dernier, ils constatent invariablement chez cet animal tous les signes du choc anaphylactique : hypotension artérielle, absence de coagulation sanguine, contractions de la vessie et de l'intestin. L'expérience de contrôle enfin est réalisée en transplantant le foie d'un chien non sensibilisé à un chien neuf et cette fois l'injection de l'antigène, ne détermine aucun signe de choc.

Le rôle particulier du foie dans le choc anaphylactique du chien est confirmé par les recherches de SIMONDS et BRANDES (1927) [171] : ces auteurs montrent que la simple compression mécanique des veines sus-hépatiques suffit à supprimer le choc anaphylactique ; cependant, si une à trois minutes après l'injection, la compression est levée, même pendant quinze à vingt secondes seulement, une hypotension apparaît le plus souvent. Par ailleurs, les mêmes auteurs montrent que l'apparition dans le foie du toxique anaphylactique, donne un caractère particulier à cette auto-intoxication : il y a en effet dans le choc anaphylactique du chien, engorgement du foie, diminution du flux sanguin des veines

sus-hépatiques et, par contre, augmentation de la lymphe dans le canal thoracique. SIMONDS et BRANDES [172] obtiennent par une obstruction des veines sus-hépatiques chez des chiens neufs une augmentation du flux lymphatique dans le canal thoracique (en moyenne $\times 5,2$) tout à fait comparable à celle qui a pu être observée (en moyenne $\times 5,45$) dans le choc anaphylactique du chien par PETERSEN, JAFFÉ, LEVINSON et HUGHES (1923) [153].

La présence d'un « poison anaphylactique », semblable à « l'anaphylatoxine hépatique » de MANWARING a pu être démontrée au cours du choc anaphylactique du chien par DRAGSTEDT et GEBAUER-FUELNEGG [48] dans la lymphe et dans le sang de la veine cave inférieure sus-diaphragmatique. Ce poison, caractérisé par son action sur l'intestin isolé du cobaye dont il provoque la contraction, ne se rencontre jamais dans la lymphe normale, même lorsque celle-ci est éprouvée sous des volumes 80 fois plus grands ; au contraire la présence de cette substance est constatée au cours de 10 chocs anaphylactiques sur un total de 27 cas, et 8 fois sur un total de 10 chocs sévères ou mortels. Cette action de la lymphe sur l'intestin du cobaye équivaut par exemple à une solution d'histamine de 1/250.000 [49].

La substance responsable de cette propriété apparaît très rapidement dans la lymphe et dans le sang de la veine cave inférieure ; elle disparaît très vite : au bout de cinq minutes déjà les résultats sont moins constants ; cette destruction est si rapide que le sang de la veine fémorale ne s'est jamais montré actif.

Ultérieurement DRAGSTEDT et MEAD (1934) [50] constatent que l'histamine peut subir *in vivo* chez le chien une inactivation aussi rapide : ils montrent qu'à la suite d'une injection dans la veine fémorale de 1 milligramme de phosphate acide d'histamine par kilogramme de poids corporel on peut encore caractériser la substance dans le sang au bout de deux minutes ; mais au bout de cinq minutes les résultats sont constamment négatifs. Quant à la lymphe, il faut, pour y déceler régulièrement la présence de l'histamine, avoir injecté dans la veine fémorale une dose de 3 à 4 milligrammes par kilogramme de poids corporel. Dans une expérience un animal est mort en dix minutes après avoir reçu 1,5 mg. de phosphate acide d'histamine par kilogramme de poids corporel, sans qu'il ait été possible de caractériser la présence de l'histamine

dans la lymphe. Ce fait justifie pour les auteurs, les résultats semblablement négatifs au cours de certains chocs anaphylactiques mortels.

Enfin GEBAUER-FUELNEGG, et DRAGSTEDT [73] et GEBAUER-FUELNEGG, DRAGSTEDT et MULLENIX [74] ont pu étudier toute une série de propriétés de ce « poison anaphylactique » qui, toutes, se trouvent être aussi des propriétés de l'histamine : il s'agit en effet d'une substance : 1° *dialysable*; 2° *basique* ou de caractère basique prédominant comme le prouve l'électrodialyse; 3° *ne partageant pas les propriétés de l'antigène*, puisqu'elle agit également sur l'intestin d'un cobaye immunisé à l'égard de cet antigène; 4° *se comportant comme un dérivé imidazolique*, puisque toute activité physiologique est supprimée après diazotation par l'acide sulfanilique; 5° *hypotensive* chez un chat anesthésié à l'éther et soumis à l'action de l'atropine; 6° *faisant contracter l'intestin du cobaye*, mais restant sans action sur l'intestin de la souris; 7° réalisant chez l'homme une *papule caractéristique* lorsqu'elle est introduite dans le derme; 8° *stable à l'ébullition en présence d'acide*; détruite progressivement au contraire par un séjour au bain-marie à pH 7,6.

Aucune observation, concluent les auteurs, n'est incompatible avec l'hypothèse que ce poison anaphylactique est identique à l'histamine.

c) Rôle du poumon chez le cobaye.

Si le poumon isolé d'un cobaye sensibilisé, soumis à la respiration artificielle et perfusé par une solution saline isotonique, reçoit par ce liquide une faible quantité d'antigène, un broncho-spasme apparaît. (DALE et LAIDLAW [38], MANWARING et KUSAMA [139]).

Si maintenant on reprend la même expérience, en recueillant le liquide qui vient de traverser le poumon, pour perfuser le poumon isolé d'un cobaye neuf, il est facile de constater que le liquide a entraîné au moment de la broncho-constriction anaphylactique des substances qui se montrent broncho-constrictives sur le poumon normal (BARTOSCH, FELDBERG et NAGEL [11]).

Ce liquide de choc a acquis d'autres propriétés nouvelles : il détermine une contraction de l'intestin isolé de cobaye et chez

le chat soumis à l'action de l'atropine, il possède une action hypotensive et adrénalino-sécrétrice (BARTORCH, FELDBERG et NAGEL [12]. Des expériences de contrôle montrent à ces auteurs que l'apparition de cette substance ne peut être déterminée par un spasme bronchique, ni par l'arrêt de la ventilation pulmonaire, ni par le ralentissement de la perfusion.

L'activité du perfusât apparaît dès que 3 à 5 centimètres cubes de liquide ont traversé la circulation pulmonaire après le début du spasme bronchique. Après 10 à 20 centimètres cubes, le perfusât est redevenu inactif. Les mêmes auteurs comparent l'activité du perfusât à celle de l'histamine sur les trois tests qu'ils ont choisis : contraction de l'intestin du cobaye, hypotension artérielle et adrénalino-sécrétion du chat soumis à l'action de l'atropine ; et ils constatent que, dans ces trois effets, le perfusât se comporte quantitativement comme l'histamine et se montre l'équivalent d'une solution de 1 : 1 million à 1 : 12 millions de cette amine ; l'activité totale du perfusât équivaut ainsi à une quantité de 0,0005 à 0,004 mg. d'histamine.

Enfin BARTOSCH, FELDBERG et NAGEL [13] achèvent cette étude en montrant que la substance active du perfusât est, comme l'histamine elle-même, stable à l'ébullition et soluble dans les alcools méthylique et éthylique. Comme l'histamine, elle détermine une contraction de l'intestin de cobaye, et de l'utérus vierge de cobaye, mais reste sans action sur l'utérus de rat comme sur le muscle dorsal de sangsue. Les auteurs montrent en outre que si l'on évalue dans des échantillons successifs du perfusât d'une part l'équivalent histaminique et de l'autre la teneur en antigène (ovalbumine), il est possible de constater que la concentration maximale en antigène est atteinte dès le second prélèvement, tandis que l'activité histaminique la plus élevée apparaît seulement dans le quatrième échantillon. Les auteurs tirent de ce fait la conclusion que la substance active, ne provient pas de l'antigène, mais du tissu pulmonaire.

Sur un cobaye sensibilisé, le poumon étant perfusé *in situ*, SPINELLI [176] confirme les travaux précédents.

WACHSTEIN [203], à la suite des travaux de BARTOSCH, FELDBERG et NAGEL, montre que la substance histaminique libérée par les poumons agit sur le cœur qui recommence à battre ; au contraire

sur le cœur isolé, l'auteur n'observe aucune réaction anaphylactique.

Les résultats de BARTOSCH, FELDBERG et NAGEL sont confirmés par DALY, PEAT et SCHILD [42]. Ils constatent que le choc anaphylactique se manifeste sur le poulmon isolé des cobayes non seulement par une broncho-constriction persistante mais aussi par une vaso-constriction initiale et transitoire qui réduit temporairement le débit de la perfusion. Ils montrent que l'histamine détermine également ces deux actions. Aux constatations de BARTOSCH, FELDBERG et NAGEL, deux faits viennent s'ajouter : le perfusé de choc conserve ses diverses propriétés après une ébullition acide à laquelle résiste également l'histamine, et surtout ce liquide de choc est inactivé par des préparations d'histaminase (DALY et SCHILD [43]).

La méthode de l'anaphylaxie sur des organes isolés peut être simplifiée et être alors aisément appliquée à l'analyse du choc anaphylactique pour déterminer, par exemple, dans quelle mesure chaque organe participe à la libération de la substance active, quelle est la nature de celle-ci et quelles sont les conditions qui favorisent ou empêchent sa libération ; avec UNGAR nous avons ([102] et [103]) mis en contact dans une solution physiologique l'antigène avec un fragment de poulmon prélevé sur un cobaye sensibilisé ; après un séjour de quelques minutes à l'étuve à 37° C, nous avons pu constater que le liquide avait acquis la propriété de déterminer une forte contraction de l'intestin isolé de cobaye (fig. 2) ; des expériences témoins permettent d'affirmer que cette propriété n'appartient pas à l'antigène, ni à l'organe lui-même, et qu'elle n'apparaît pas non plus lorsque l'expérience est répétée avec le poulmon d'un cobaye neuf. Nous avons pu constater que la substance active se comporte comme l'histamine : elle résiste en effet à une ébullition acide, elle est détruite au contraire par une ébullition alcaline, elle fait contracter l'intestin du cobaye même en présence de sulfate d'atropine à la concentration de 10^{-4} , son effet sur cet intestin est inhibé en présence de pipéridinométhyl-2-benzodioxane (933 F) à la concentration de 10^{-7} et nous avons montré avec UNGAR et BOVET [194] que l'histamine se comporte de même. Enfin on sait que l'intestin isolé de cobaye, suspendu pendant une demi-heure environ dans une solution saline isotonique contenant un à deux dix-millième d'hista-

mine, est devenu insensible à une dose additionnelle de cette substance de l'ordre de 50 à 100 γ lorsqu'il est à nouveau plongé dans la solution saline pure (phénomène de GADDUM). Nous avons constaté qu'il ne réagit pas davantage à la substance

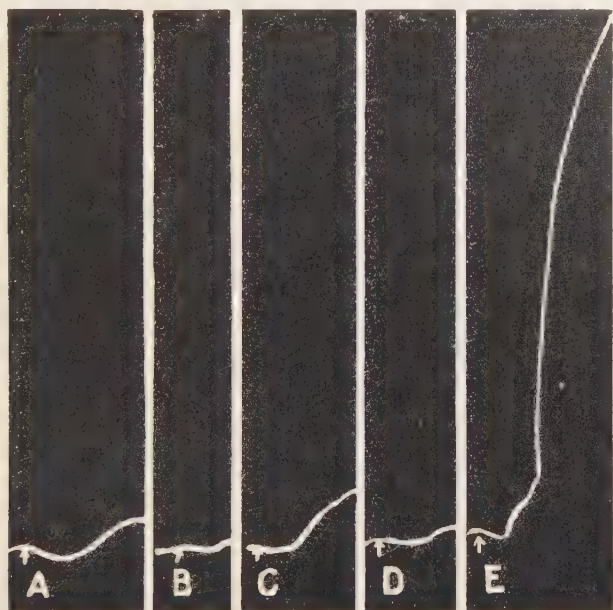


Fig. 2. — Contractions de l'intestin isolé du cobaye, suspendu dans 10 centimètres cubes de liquide de Tyrode à 37°, sous l'influence de l'addition de 1 centimètre cube de: mélanges suivants : A, sérum de cheval ; B, 2 grammes de poumon de cobaye neuf dans 4 centimètres cubes de liquide de Tyrode ; C, 2 grammes du même organe dans 4 centimètres cubes de sérum de cheval ; D, 2 grammes de poumon de cobaye anaphylactisé dans 4 centimètres de liquide de Tyrode ; E, 2 grammes du même organe dans 4 centimètres cubes de sérum de cheval. La préparation est lavée entre chaque essai.

qui se forme dans l'anaphylaxie des organes isolés. Il convient à ce sujet de rappeler une expérience de SCHILD [165] : cet auteur constate qu'un intestin de cobaye sensibilisé, placé dans les conditions du phénomène de GADDUM, c'est-à-dire ne réagissant plus à une dose nouvelle d'histamine, se contracte cependant lorsqu'on le met au contact de l'antigène (ovalbumine) et SCHILD est amené à poser l'alternative entre deux hypothèses ; ou bien l'histamine n'a qu'un rôle secondaire dans le choc anaphylactique, ou bien l'hista-

mine libérée à l'intérieur de l'organe agit encore alors que la même substance appliquée à sa surface reste sans action.

Ayant ainsi établi deux nouvelles épreuves (933 F et phénomène de GADDUM) au cours desquelles l'histamine et la substance anaphylactique subissent le même sort, nous avons cherché à déterminer la participation des différents organes du cobaye dans la libération de cette substance. Le poumon fournit proportionnellement l'apport le plus considérable : celui-ci peut atteindre 2 γ par gramme d'organe, soit une quantité totale de l'ordre de 6 à 8 γ . C'est l'ordre de grandeur fixé par les expériences de perfusion de BARTOSCH, FELDBERG et NAGEL [12] : 0,5 γ à 4 γ . Puis viennent l'intestin et le rein qui libèrent environ 1 γ de substances actives exprimées en histamine par gramme d'organe, ce qui représente environ 20 à 50 γ en quantité totale. D'une manière absolue, l'intestin semble donc fournir davantage de substances histaminiques que le poumon. Dans une troisième catégorie, peuvent se ranger la rate, le cerveau et la peau qui fournissent moins de 0,5 γ par gramme d'organe, ce qui représente environ en quantité absolue 25 γ à 40 γ de substances histaminiques. Enfin le foie, le cœur et le muscle strié ne fournissent aucune quantité de substance active dans les conditions de l'expérience. Si l'on additionne les quantités révélées par cette analyse, il est aisé de constater que les divers organes du cobaye peuvent libérer au cours du choc anaphylactique un total de 50 γ à 100 γ au moins de substances histaminiques ; cette quantité est de l'ordre de la dose minimale létale d'histamine par voie intraveineuse qui est de 100 γ environ (SCHMIDT et STÄHELIN [167]).

Cette même technique nous a permis ensuite d'étudier certaines conditions de milieu qui peuvent modifier la libération de substances histaminiques au cours du choc anaphylactique du cobaye. Nous avons pu démontrer ainsi avec G. UNGAR et A. LEVILLAIN [195] que l'acide ascorbique empêche cette libération. Sur l'animal entier, HOCHWALD puis A. et P. GIROUD, RATSIMAMANGA et RABINOWICZ avaient déjà constaté que l'injection de 50 à 100 milligrammes d'acide ascorbique empêche ou atténue le choc anaphylactique. Par contre, HOCHWALD avait observé que semblable injection ne protège pas le cobaye contre le choc histaminique. Cet auteur avait par suite, émis l'hypothèse que dans le choc

anaphylactique l'acide ascorbique agissait non en inhibant l'action de l'histamine mais en empêchant sa libération. Nous avons pu vérifier cette hypothèse de la manière suivante : les organes participant au choc (principalement le poumon, le rein, et l'intestin) sont prélevés, pesés et finement divisés ; chacun d'eux est ensuite réparti en trois lots de poids égal : le premier (*a*) reçoit 4 centimètres cubes de sérum de cheval et 1 centimètre cube de la solution de Tyrode ; le second (*b*) baigne d'abord dans 1 centimètre cube de solution d'acide ascorbique¹ puis au bout de quinze à vingt minutes de contact 4 centimètres cubes de sérum de cheval sont ajoutés ; le troisième (*c*), enfin, est placé dans 4 centimètres cubes de sérum, auxquels on ajoute au bout de cinq minutes de contact, 1 centimètre cube de la solution d'acide ascorbique. Dans ces deux derniers lots la concentration finale d'acide ascorbique est de 10^{-4} .

Au bout d'une dizaine de minutes, 1 centimètre cube est prélevé sur chaque lot, et éprouvé sur l'intestin isolé du cobaye selon la technique habituelle (voir la fig. 3). Les lots *a* et *c* contiennent une substance faisant contracter l'intestin du cobaye, et cette contraction est pratiquement égale pour les deux essais, alors que le lot *b* n'en contient pas plus que le lot témoin. Or, il est impossible que l'acide ascorbique agisse simplement comme un antagoniste de la substance active puisque sa présence dans le lot *c* ne diminue même pas son action.

Cette expérience appelle quelques remarques : tout d'abord il

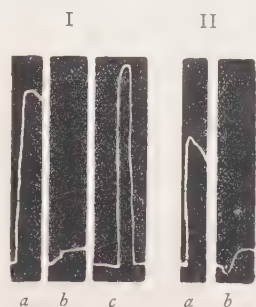


Fig. 3. — Contractions de l'intestin isolé du cobaye, suspendu dans 10 centimètres cubes de liquide de Tyrode à 37°, sous l'influence de l'addition de 1 centimètre cube des mélanges suivants : I, *a*, 1 gramme de rein de cobaye anaphylactisé, avec 4 centimètres cubes de sérum de cheval et 1 centimètre cube de solution de Tyrode ; *b*, le même organe additionné d'abord de 1 centimètre cube d'une solution d'acide ascorbique, puis de 4 centimètres cubes de sérum de cheval ; *c*, les mêmes constituants, mais l'addition de sérum de cheval précède celle de l'acide ascorbique. Les tracés II, *a* et *b* sont relatifs à des fragments de poumon de cobaye anaphylactisé et correspondent aux tracés I, *a* et *b*. Dans les lots *b* et *c* la concentration finale d'acide ascorbique est de 10^{-4} .

1. Nous avons employé la « Laroscorbine » HOFFMANN-LAROCHE.

est à noter que l'acide ascorbique ne diminue pas non plus l'action de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye, et dans cette épreuve négative, cette amine se comporte une fois de plus comme le toxique anaphylactique. En second lieu, si cette expérience ne donne aucun renseignement direct sur le mécanisme par lequel l'acide ascorbique empêche la libération de la substance histaminique, elle permet de se demander si cette vitamine n'agit pas par son pouvoir réducteur réversible qui est, on le sait, extrêmement élevé.

Enfin, il faut rapprocher cette expérience des recherches plus récentes de G. et A. UNGAR : ces auteurs montrent que l'acide ascorbique empêche la libération de la substance histaminique qui est normalement déterminée par l'excitation des fibres nerveuses antidromiques.

IV

L'URTICAIRE ET LES ACCIDENTS SÉRIQUES

A) LE SYNDROME URTICAIRE ET LES SUBSTANCES HISTAMINIQUES

L'urticaire représente le type même de la réaction anaphylactique cutanée de l'homme.

Diverses études ont été faites tout d'abord par LEWIS et GRANT (1924) [118] sur cinq sujets qui présentaient une urticaire factice provoquée par le frottement mais aucune urticaire spontanée, puis par LEWIS et GRANT (1926) [119] chez un malade asthmatique et urticarien sensibilisé au poisson, enfin par R. HARE (1926) [82] sur trois malades, deux étant sensibles au sérum de cheval, un au pollen. Dans tous ces cas, les constatations furent semblables.

a) **Parallèle entre l'élément urticarien et la réaction cutanée à l'histamine.**

Triple réaction de Lewis. — Qu'il s'agisse du dermographisme provoqué par un frottement, ou d'une réaction anaphylactique, on observe la triple réaction de LEWIS comme à la suite d'une introduction d'histamine :

- a) Tache rouge pourpre locale, bien limitée ;
- b) Rougeur environnante à contours festonnés et entourée de petites plages isolées ;
- c) Papule correspondant à la tache rouge pourpre.

L'évolution chronologique est la même si l'on utilise, par exemple, pour la comparaison une solution de diphosphate d'histamine au 1/3000. Les variations de la température locale se juxtaposent également.

Variations expérimentales. — *Influence des modifications vasculaires.* — La simple congestion veineuse par une compression transitoire du bras à une pression égale ou inférieure à la pression diastolique réduit considérablement la taille des deux papules. La suppression des papules est obtenue dans les deux cas si la pression a été maintenue pendant quatre minutes à 30 ou 50 millimètres de mercure.

Le refroidissement de la peau obtenu en plongeant l'avant-bras dans de l'eau à 12° C, réduit le flux sanguin, et, de ce fait, retarde l'apparition et réduit les dimensions des papules dans les deux cas.

Enfin l'échauffement de la peau, par un séjour de quelques minutes dans un bain à 43° C agit dans le même sens, et d'une manière comparable qu'il s'agisse d'urticaire anaphylactique ou de réaction à l'histamine.

Influence des modifications nerveuses. — L'anesthésie cutanée locale par une injection sous-dermique de novocaïne agit de même sur l'une et l'autre réaction : la rougeur environnante est supprimée, la rougeur locale persiste, la papule est légèrement réduite. La section nerveuse avec dégénérescence (nerf cubital) détermine les mêmes modifications.

Au contraire, l'anesthésie tronculaire, ne modifie en rien les réactions cutanées aux extraits protéiniques, au frottement, ou à l'histamine.

Ainsi la réaction anaphylactique de la peau et la réponse de la peau à l'histamine comportent les mêmes éléments. Cette réaction cutanée est d'ailleurs générale, car, si elle apparaît à la suite d'un seul frottement dans le cas de dermographisme, elle se produit à la suite de frottements répétés chez l'immense majorité des sujets, comme d'ailleurs à la suite d'une excitation cutanée quelconque, chimique ou physique, à condition que son intensité soit suffisante.

Analyse physiologique de la triple réaction. — I. La rougeur locale est due à une dilatation capillaire, imputable à l'action d'une substance diffusible. En effet si l'on arrête la circulation du bras, la rougeur locale persistera à son intensité maximale aussi longtemps que la constriction sera maintenue.

II. La papule résulte de l'accroissement de perméabilité des parois capillaires et cette action doit être également attribuée à

une substance diffusible. En effet, si le frottement par exemple est pratiqué sur un avant-bras en arrêt circulatoire, puis refroidi à 18-20° C, pour empêcher la formation de la papule, il est possible lorsque la compression est levée, de faire apparaître les papules en réchauffant le bras ; l'arrêt circulatoire avait donc retenu sur place la substance active.

III. Quant à l'érythème environnant, il est le résultat d'un réflexe puisque l'anesthésie cutanée du point excité le supprime, mais il ne s'agit pas d'un réflexe médullaire puisque l'anesthésie tronculaire ne le supprime pas : ce réflexe intéresse un seul neurone et même seulement les terminaisons axoniques de celui-ci : il répond donc à la définition du réflexe d'axone. Reste à déterminer quelle est l'excitation qui met en jeu ce réflexe ; ce n'est pas l'action mécanique de la piqure : en effet, sur un bras en arrêt circulatoire, que l'on pratique les tests au début ou à la fin de cet arrêt, les érythèmes environnants évolueraient de même, lorsque la compression sera levée. Il s'agit donc d'un stimulus chimique : or, LEWIS démontre que la substance chimique responsable de cette excitation n'a pas les caractères de l'extrait protidique injecté car elle se trouve rapidement entraînée dans la circulation ; il est ainsi contraint d'attribuer ce troisième effet, comme les deux premiers, à une substance diffusible.

b) Libération de substances histaminiques dans l'urticaire.

Il est possible de déceler la présence d'une substance histaminique en quantité anormalement élevée dans la papule urticaire ou dans le sang d'un malade en pleine crise d'urticaire.

A. Dans la papule urticarienne. — I. LEWIS et GRANT (1924) [118] prélèvent à l'aide d'un tube capillaire un peu de liquide dans une papule d'urticaire factice, et introduisent ce liquide dans la peau d'un sujet non urticarien. Sur six expériences, ils obtiennent deux fois seulement des papules. Puis, ces auteurs comparent les papules ainsi obtenues avec les réactions déterminées par des solutions d'histamine de diverses concentrations et ils constatent que la peau qui leur a servi de réactif, cesse de former une papule pour une concentration de 1/1.000.000 de dichlorhydrate d'his-

tamine. Le liquide de papule qui a été éprouvé sur cette peau devait donc, dans deux expériences, posséder un équivalent histaminique un peu supérieur. En exprimant cet équivalent selon les conventions habituelles, nous voyons qu'il doit être un peu supérieur à 1.000 γ de dichlorhydrate d'histamine par litre, soit environ à 600 γ d'histamine par litre, c'est-à-dire une valeur dix à vingt fois plus élevée que l'équivalent histaminique normal du sang total chez l'homme.

2. Le liquide de papule urticarienne (petites brûlures ou dermographisme artificiel), prélevé de la même manière a été éprouvé par les mêmes auteurs sur l'utérus isolé de cobaye : la courbe obtenue est identique à celle que donne l'histamine. L'activité du liquide de papule équivaut à une solution d'histamine base de 1 p. 1.500.000. Si nous reprenons l'écriture habituelle, cet équivalent histaminique est donc de 670 γ d'histamine par litre. Le résultat est compatible avec la limite inférieure précédemment déterminée. Cependant LEWIS et GRANT font des réserves sur la valeur de ces derniers résultats pour la raison suivante : les auteurs éprouvaient de la même manière le plasma des sujets et l'action de ce plasma a été identique à celle du liquide de papule, sauf dans deux cas où il s'est montré nettement moins actif. Ils estiment par suite que les expériences de contrôle font défaut.

Il nous paraît intéressant de constater que l'équivalent histaminique du plasma est si élevé chez des sujets présentant une éruption urticarienne factice.

B. Dans le sang d'un urticarien en crise. — a) *La sécrétion gastrique provoquée chez l'homme par une excitation cutanée.* — D'une manière générale, chez l'homme la peau libère des substances histaminiques sous l'action des stimuli les plus divers : une irradiation ultraviolette suffisamment intense de la peau est suivie d'une abondante sécrétion gastrique (F. DIEHL [45]) ; des excitations mécaniques ou thermiques de la peau font apparaître dans le sang des substances déterminant des papules sur un autre sujet et mettant en contraction l'utérus isolé du cobaye (JANKOWSKI [93]) ; la révulsion sinapisée de la peau est suivie d'une sécrétion gastrique abondante (FIESSINGER et GAJDOS [61]) ; ces derniers auteurs remarquent cependant que dans ce cas la sécrétion

est peu acide et diffère par là de la sécrétion histaminique.

b) *Recherches et dosage des substances histaminiques dans le sang d'un urticarien en crise.* — Si, chez un sujet enclin au dermatographisme, un urticaire artificiel est provoqué par le frottement de la peau, une abondante sécrétion gastrique apparaît (KALK [96]).

LEHNER¹ rapporte la remarquable observation qu'il fit chez un homme de vingt-trois ans chez lequel une application d'eau glacée déterminait l'apparition d'une plaque d'urticaire. En recueillant du sérum dix, trente et soixante minutes après cette application et en l'introduisant sous la peau d'individus normaux, cet auteur reproduit des papules ; celles-ci sont beaucoup plus étendues quand elles sont provoquées par le sérum de la trentième minute.

Quant aux recherches, de STORM van LEEUWEN et ZEYDNER [179] chez deux urticariens, elles ont été faites en dehors de tout accès aigu et caractérisent une substance soluble dans l'alcool et déterminant une contraction de l'intestin du chat : sa nature histaminique ne nous paraît pas démontrée.

Pour la première fois CERQUA [28], appliquant la méthode de BARSOUM et GADDUM [9] mesure l'équivalent histaminique du sang total chez des urticariens en crise. Il n'entre pas dans notre sujet de discuter la valeur des méthodes qui peuvent servir à doser l'équivalent histaminique : rappelons simplement que dans la méthode de BARSOUM et GADDUM l'extrait du sang est éprouvé sur l'intestin isolé du cobaye par comparaison avec une solution connue d'histamine, et que, au préalable, les substances connues, différentes de l'histamine, qui peuvent agir sur le test dans un sens ou dans l'autre, ont été éliminées ou détruites. Plusieurs épreuves de contrôle permettent de confirmer les résultats de cette méthode [150] et de montrer que les erreurs sont inférieures à 10 p. 100. L'interprétation de ces résultats reste par contre incertaine : il est en effet difficile de dire actuellement quelle est la part physiologiquement active de l'équivalent histaminique total fourni par le dosage : une fraction de la substance histaminique du sang ne se trouve-t-elle pas inactivée dans une combinaison chimique ou dans une association physico-chimique ; la fraction globulaire est-elle inactive et quelle est l'importance de cette dernière, ce sont autant

1. Cité d'après Joltrain [94].

de questions auxquelles on ne saurait apporter aujourd'hui de réponses satisfaisantes. Nous nous bornerons donc dans ce travail à donner l'équivalent histaminique du sang total dont la mesure par la méthode de BARSOUM et GADDUM paraît satisfaisante, et, dans chaque cas où cet équivalent se montrera anormalement élevé, avant d'envisager le rôle pathogène des substances histaminiques, nous tenterons la contre-expérience ; c'est-à-dire que nous examinerons si l'injection d'histamine peut reproduire le syndrome observé.

Nous exprimons les résultats de CERQUA en gammas par litre pour faciliter les comparaisons : rappelons que pour les sujets normaux la même méthode donne à cet auteur des valeurs comprises entre 50 et 60 γ par litre.

Cet auteur a observé huit crises d'urticaire chez six malades âgés de vingt à cinquante ans ; la cause est parfois retrouvée (ingestion de poisson, d'écrevisses), elle reste le plus souvent inconnue. Pendant l'accès l'équivalent histaminique atteint d'emblée les valeurs les plus grandes (180 à 300 γ par litre) ; deux heures après il diminue déjà très sensiblement (100 à 180 γ par litre) ; six heures après le début de la crise urticarienne, l'équivalent histaminique est déjà presque revenu à la normale (80 à 100 γ par litre).

Tout récemment Noël FIESSINGER, GAJDOS et PANAYOTOPoulos [63] afin de doser l'histaminémie de plusieurs urticariens ont utilisé la méthode de SCHWARTZ et RIEGERT ; ces recherches ont été faites sur le plasma ; les auteurs précisent qu'ils ne peuvent apprécier avec cette méthode une concentration d'histamine inférieure à 1,6 mg. par litre et que, de ce fait, ils ne peuvent reconnaître l'histaminémie normale. Ils rapportent six observations d'urticaire ou d'œdème de QUINCKE d'étiologies diverses : chaque fois des chiffres très élevés sont trouvés en pleine crise : 2 à 8 milligrammes d'histamine par litre de plasma.

L'hypothèse selon laquelle l'urticaire, et notamment l'urticaire anaphylactique, serait due à la libération locale de substances histaminiques est donc conforme aux faits constatés. L'action répétée de cet intermédiaire chimique ne pourrait-elle justifier certaines lésions gastriques des urticariens ? Ne sait-on pas que, au cours des dermatoses en général, à l'hyperchlorhydrie des

formes aiguës, succède l'hypochlorhydrie, voire l'anachlorhydrie des formes chroniques (H. VOSS et F. VOSS [202]; F. VOSS [201]).

c) **Sensibilité cutanée des urticariens à l'histamine.**

Les sujets normaux présentent des variations individuelles assez importantes dans l'intensité des réactions cutanées à l'histamine. Il ne semble pas que cette intensité chez les urticariens dépasse les variations individuelles. La peau des urticariens paraît réagir normalement à l'histamine. Tout d'abord les sujets présentant de l'urticaire artificiel réagissent à l'histamine d'une manière semblable aux sujets normaux (LEWIS et GRANT (1924) [118]), que l'on considère l'évolution chronologique ou les dimensions des éléments; il en est de même d'ailleurs de la réaction cutanée de ces malades, à tout autre excitant que le frottement. Chez leur malade asthmatique et urticarien sensibilisé au poisson, LEWIS et GRANT (1926 [119]) constatent que la réaction histaminique est normale. Chez un malade sensibilisé au sérum de cheval, HARE (1926 [82]) décrit une réaction histaminique en notant son évolution chronologique et il est aisé de constater qu'il s'agit d'une réaction normale. Chez les urticariens, ROUSSY et MOSINGER [162] n'ont pas noté de réaction cutanée anormalement intense à l'histamine. Nous avons pu étudier les réactions cutanées à l'histamine d'une femme, âgée de trente-quatre ans, qui souffrait de poussées d'urticaire généralisée d'origine alimentaire et ces réactions nous ont paru en tous points comparables aux réactions d'un sujet non urticarien, aussi bien pendant les crises d'urticaire qu'en dehors d'elles, aussi bien à la suite d'une ponction cutanée à travers une goutte d'une solution d'histamine qu'à la suite d'une injection intradermique de ce liquide.

Nous croyons donc que certains urticariens, au moins, présentent des réactions cutanées normales à l'histamine. L'urticaire résulte donc bien chez eux de la formation dans la peau de substances histaminiques, à une concentration telle que chez un sujet non urticarien, elles détermineraient aussi (et l'expérience le démontre) une papule urticarienne. Ce qui caractérise donc le terrain urticarien, au moins dans ces cas, ce n'est pas une sensibilité particulière de la peau à l'histamine, mais la faculté que

possède la peau de former, sous l'influence d'un stimulus, des substances histaminiques en plus grande quantité que ne le ferait, sous l'influence du même stimulus, la peau d'un sujet non urticaire. C'est pourquoi, nous conformant à la distinction que nous avons proposée au début de ce travail, nous avons rangé l'urticaire anaphylactique parmi les réactions anaphylactiques typiques : la réaction anaphylactique de la peau suffit à créer l'urticaire : la preuve en est donnée par les diverses modalités de l'anaphylaxie passive, locale d'homme à homme.

Nous verrons au contraire qu'une réaction anaphylactique ne suffit pas à définir l'asthme ou la migraine anaphylactique, il faut encore supposer une réaction atypique à l'histamine et c'est pourquoi, selon la même convention, nous étudierons ces faits sous le titre de réaction anaphylactique atypique.

B) *LES ACCIDENTS SÉRIQUES* *ET LES SUBSTANCES HISTAMINIQUES*

a) **Recherches de Cerqua** [28.]

CERQUA publie huit cas de « choc anaphylactique par le sérum » au cours desquels la mesure de l'équivalent histaminique du sang total a été pratiquée selon la méthode de BARSOUM et GADDUM [9] ; il s'agit d'accidents tardifs (huitième jour) que l'auteur désigne sous le nom de « crise anaphylactique de moyenne intensité » ou de « forte éruption ». Avant l'injection de sérum, l'équivalent histaminique était normal (50 à 80 γ par litre de sang total) ; « pendant la maladie du sérum » ces chiffres s'abaissent à 30 γ et même à 10 γ ; vingt-quatre heures après la disparition des signes cliniques, ils sont redevenus normaux (60 à 80 γ).

b) **Recherches personnelles.**

Dans nos propres recherches, nous avons choisi des sujets qui, ayant reçu une première injection de sérum sans incident, faisaient des accidents anaphylactiques à l'occasion d'une réinjection ; en outre, nous nous sommes efforcés de préciser le début des signes

cliniques afin de pouvoir fixer exactement le moment du prélèvement dans la maladie sérique ; rappelons que la méthode de BARSOUM et GADDUM nous a fourni, chez l'homme normal, des chiffres compris entre 35 et 50 γ par litre de sang total.

OBSERVATION 1. — M. T..., Jean-Pierre, 51 ans ; ce malade avait reçu en août 1933 une injection de sérum antitétanique et antigangréneux sans présenter aucun accident sérique immédiat ni tardif. Le 2 juin 1937, il reçoit à nouveau, à l'occasion d'une blessure légère de la main droite, une injection de sérum antitétanique (20^{cm³}) et antigangréneux (20^{cm³}). Aucun accident ne survient immédiatement. Mais, dans la nuit du 6 au 7, le malade ressent un prurit aux points de piquûre ; le matin, une éruption ortiée typique occupe la face externe des cuisses et la face antérieure des avant-bras. En quelques heures les éléments s'étendent excentriquement laissant en leur centre une zone blanche de peau redevenue apparemment saine. La température s'élève à 38°,2, alors que le malade n'était pas fébrile les jours précédents. Dans la nuit tout disparaît, et la température sera normale à nouveau.

Un premier prélèvement de sang est pratiqué le 7 juin à midi, soit environ huit heures après le début des accidents : l'équivalent histaminique du sang total est de 80 γ par litre, soit un chiffre légèrement supérieur à la normale. Les urines à ce moment ne contiennent pas d'histamine.

Le 10 juin, alors que les accidents sériques ont disparu, l'équivalent histaminique du sang est de 45 γ par litre, c'est-à-dire qu'il est normal. Par contre, les urines, prélevées avec les mêmes précautions d'asepsie, donnent le chiffre de 80 γ par litre.

OBSERVATION 2. — M. M..., 49 ans ; ce malade avait reçu deux ans auparavant sans faire aucun accident sérique une injection de sérum antitétanique. Le 4 juin 1937, une plaie contuse et souillée du pied droit justifie une injection de 40 centimètres cubes de sérum antitétanique. Aucun accident ne survient immédiatement. Mais le 13 au soir quelques placards urticariens apparaissent au point d'injection. Le lendemain matin, le malade est couvert de placards urticariens typiques. Le matin du 14 juin, douze heures environ après le début des accidents, l'équivalent histaminique du

sang atteint 80 γ par litre. Au bout de quarante-huit heures toute trace d'urticaire a disparu. Le 16 juin l'équivalent histaminique du sang est tombé à 40 γ .

OBSERVATION 3. — M. L..., René, 23 ans ; ce sujet avait reçu une injection de sérum antitétanique le 17 février 1936 sans présenter aucun accident. Le 23 mai 1937, à la suite d'une blessure légère à la main droite, il reçoit le soir de ce jour une injection intramusculaire de 40 centimètres cubes de sérum antigangréneux ; quelques heures après, dans la nuit, des démangeaisons apparaissent, et le lendemain, le 24, une éruption ortiée typique recouvre les quatre membres. Le matin du 24, dix heures environ après le début des accidents, l'équivalent histaminique du sang atteint 170 γ c'est-à-dire qu'il est environ quatre ou cinq fois plus élevé que normalement, et les urines ont une activité histaminique équivalente à 80 γ d'amine par litre.

OBSERVATION 4. — M. S..., Marcel, 24 ans, avait reçu déjà une injection de sérum dont il ne peut préciser la nature en octobre 1936. Pas d'accident immédiat. Le 5 juin 1937, pour une plaie souillée de la face, il reçoit à nouveau 40 centimètres cubes de sérum antigangréneux en injection intramusculaire.

Le 8 juin au soir un placard ortié apparaît sur la cuisse là où l'injection avait été pratiquée ; mais le 9 juin le placard s'atténue. Le 10 juin le malade est couvert d'une éruption érythémato-papuleuse prurigineuse qui ne respecte guère que la paume des mains et la plante des pieds. A ce moment, soit une quarantaine d'heure après la première manifestation éruptive l'équivalent histaminique du sang est normal, à 40 γ .

c) Discussion des résultats.

Sur les quatre cas nous avons donc pu constater trois fois une augmentation de l'équivalent histaminique du sang total, qui est particulièrement élevée (170 γ) dans un cas d'accident sérique immédiat. Deux fois nous avons mesuré l'équivalent histaminique des urines qui est normalement indosable et dans chacun de ces deux cas, nous lui avons trouvé une valeur très appréciable (80 γ) ;

dans l'observation 1 cette constatation est faite quarante-huit heures après la disparition des accidents cliniques.

D'où vient la divergence qui existe entre les résultats de CERQUA et les nôtres ? Nous ne pensons pas qu'il s'agisse d'une différence de technique dans le dosage de l'équivalent histaminique, ni dans la qualité des sérums employés. Nous croyons que cette apparente contradiction tient à la date des prélèvements. En effet, nous avons pu constater une augmentation de l'équivalent histaminique dans les douze premières heures de la maladie sérique (Obs. 1, 2 et 3) ; mais deux jours après ce début (Obs. 4) cet équivalent est normal ; les prélèvements de CERQUA ont sans doute été pratiqués plus de douze heures après le début des symptômes. Ainsi après une phase initiale de quelques heures, au cours de laquelle l'équivalent histaminique du sang est au-dessus de la normale, ne s'installerait-il pas une phase secondaire de quelques jours où ce même équivalent tomberait au-dessous de la moyenne ?

La libération de substances histaminiques, principalement par la peau, aboutirait ainsi à épuiser dans une certaine mesure la réserve de ces corps.

Il convient de rappeler ici avec quelle rapidité l'histamine injectée chez l'homme ou chez le chien cesse de pouvoir être caractérisée par les méthodes actuelles : cinq minutes après l'injection d'une forte dose d'histamine à un chien, l'équivalent histaminique est à nouveau normal ; même, une dose rapidement mortelle peut ne pas élever d'une manière appréciable l'équivalent histaminique du sang chez le cobaye.

LE SYNDROME ASTHME ET LES SUBSTANCES HISTAMINIQUES

Dans cette étude, comme dans les précédentes, deux méthodes sont à notre disposition : 1° Mesurer l'équivalent histaminique au cours du symptôme à étudier ; 2° Tenter de reproduire un symptôme identique par une injection d'histamine.

a) Dosages de l'équivalent histaminique au cours de crises d'asthme.

Recherches de Cerqua. — Les premiers dosages de l'équivalent histaminique du sang total au cours de crises d'asthme ont été publiés par CERQUA [28]. Cet auteur utilise la méthode de BARSOUM et GADDUM [9]. Nous exprimons directement ses résultats en gammas d'histamine par litre de sang total, pour faciliter les comparaisons. L'auteur rapporte huit cas d'asthme ; il constate que l'équivalent histaminique qui, pendant les périodes de calme est égal à sa valeur normale maximale ou un peu supérieur à celle-ci (70 à 100 γ par litre de sang total au lieu de 50 à 70 γ), s'élève pendant l'attaque (180 γ à 220 γ), atteint le maximum vers la fin de l'attaque (210 γ à 300 γ) et revient à la normale après dix heures environ.

Rappelons ici que STORM VAN LEEUWEN et ZEYDNER [179] ont constaté huit fois sur neuf asthmatiques, en dehors de tout accès, la présence dans le sang d'une substance faisant contracter l'intestin du chat : ces auteurs peuvent la comparer à l'action de 2 à 5 milligrammes de pilocarpine. Ils ne retrouvent pas cette propriété sur le sang de sujets normaux ; remarquons simplement que

cette recherche a été faite en dehors des accès, et que rien ne nous renseigne sur la nature de la substance ainsi caractérisée.

Recherches personnelles. — Nous avons pu doser l'équivalent histaminique du sang au cours de plusieurs crises d'asthme.

OBSERVATION 1¹. — M^{me} S. J., 34 ans, raconte une histoire typique d'asthme vraisemblablement anaphylactique. Déjà, au cours de son enfance, elle était prise de crises d'éternuements avec hydrorrhée abondante toutes les fois qu'elle respirait des poussières de laine ou de crins. A 21 ans, la première crise d'asthme survient brusquement une nuit : la dyspnée considérable, s'accompagne de bradypnée, la poitrine est sifflante ; au bout d'une heure ou deux, la crise cède rapidement et se termine par une expectoration peu abondante, mousseuse et blanchâtre. Les crises se répéteront avec une grande fréquence, toujours nocturnes sauf le cas où, comme à l'hôpital, elle passe la journée au lit et où elle peut alors présenter des crises diurnes. Les crises cèdent assez bien à l'éphédrine ou à l'adrénaline, mais se reproduisent sans cesse en dépit de tout traitement et malgré plusieurs séjours au Mont-Dore.

En dehors des crises, les poumons se montrent normaux aux examens cliniques et radiologiques ; jamais la présence du bacille de KOCH n'a été constatée dans son expectoration. Il n'y a aucun signe clinique d'insuffisance cardiaque : la tension artérielle est à 12-7. Il n'existe aucun signe non plus d'atteinte rénale : urée à 0,25.

Le 15 juin 1937, une crise typique débute brusquement à 12 h. 30 ; elle se termine rapidement à 13 h. 15.

	SANG	URINES prélevées aseptiquement.
	—	—
A 12 h. 45	200 γ par litre.	0 γ par litre.
A 14 h. 15	60 —	120 —
Le lendemain. . .	50 —	0 —

OBSERVATION 2. — M. Ch. A., 23 ans. Asthme pur typique, remontant à l'âge de 9 ans. Aucune cause occasionnelle reconnue. Aucun rythme saisonnier. Les crises qui s'accompagnent de sueurs,

1. Observation communiquée à notre maître A. JACQUELIN [92].

de larmoiement et de salivation, cèdent remarquablement à l'atropine, alors que l'adrénaline reste sans effet.

Une demi-heure après le début d'une crise typique... 180 γ par litre.

Au cours d'une autre crise, l'expectoration (50 cm³) est recueillie, son équivalent histaminique est de 15 γ par litre.

OBSERVATION 3. — M^{me} D..., 38 ans, atteinte depuis plusieurs années d'asthme pur, sans insuffisance cardiaque ni rénale décelable. Au cours des crises l'équivalent histaminique s'élève à 200 ou 300 γ par litre. Un dosage pratiqué vingt heures après une crise donne le chiffre de 30 γ par litre.

OBSERVATION 4. — M^{me} D..., R..., 40 ans. Asthme pur :

Au cours d'un accès d'asthme	110 γ par litre.
En dehors des accès	55 —

Résultats. — Douze observations d'asthme sont ainsi groupées ; dans tous les cas l'équivalent histaminique s'élève considérablement au cours de la crise : il est alors trois à quatre fois plus élevé que normalement.

Dans un cas nous avons pu constater l'apparition d'un équivalent histaminique dans les urines sécrétées au cours même de l'accès (120 γ par litre), alors que les urines sécrétées avant l'accès ne possèdent aucune activité histaminique décelable, ainsi qu'il est normal. Nous insistons sur les précautions d'asepsie qui ont été prises : les urines ont été prélevées par cathétérisme et directement recueillies dans l'acide trichloracétique à 10 p. 100. Nous croyons que c'est la première fois qu'une histaminurie pathologique a pu être signalée.

Par contre, dans l'expectoration d'un asthmatique, l'équivalent histaminique mesuré une fois, s'est montré à un taux très modéré (15 γ par litre). Déjà KNOTT et ORIEL [106] ont décelé la présence de substances histaminiques dans les expectorations d'asthmatiques, grâce au test de l'utérus isolé du cobaye, alors que semblables substances paraissaient absentes de l'expectoration provenant de sujets non asthmatiques. Bornons-nous à remarquer ici que les recherches de ces auteurs n'ont pas été quantitatives et

que le premier dosage que nous donnons ici fournit en réalité un chiffre très modéré.

Discussion des résultats. — L'augmentation de l'équivalent histaminique du sang au cours de l'accès d'asthme, est-il la conséquence de la crise d'asthme comme le pense CERQUA [28], ou bien, au contraire, la crise d'asthme n'est-elle pas déterminée par une augmentation brusque des substances histaminiques dans le tissu pulmonaire ou dans la circulation ?

b) Accès d'asthme déclanchés par une injection d'histamine.

A. Chez un sujet normal, l'histamine ne détermine pas d'accès d'asthme. — Tout d'abord rappelons que, aux doses habituelles que l'on utilise chez l'homme, l'histamine ne détermine aucune crise d'asthme chez les sujets normaux ; ce sont d'ailleurs, à poids égal, des doses beaucoup plus faibles que celles que l'on emploie en expérimentation animale. Dans sa thèse « sur quelques effets physiologiques de l'histamine » [24] (1925) LÉON BOUTTIER ne signale aucune manifestation pulmonaire. Sur 40 adultes sains, de vingt-cinq ans environ, HARMER et HARRIS [83] ne notent aucune variation de la fréquence respiratoire dans 38 cas (1 cm³ sous-cutané d'une solution à 1/1000 de phosphate acide d'histamine). Sur 12 sujets sains, nous avons cependant constaté dans la moitié des cas un léger ralentissement de la respiration (1 cm³ sous-cutané d'une solution à 1/1.000 de dichlorhydrate d'histamine). Mais en aucun cas la moindre dyspnée n'apparaît, ni aucun rôle pulmonaire, ni aucune expectoration. (Voir fig. 4. Type de réaction normale à l'histamine.)

B. Chez un sujet asthmatique, l'histamine détermine une réaction atypique. — Rappelons tout d'abord que l'action cutanée locale de l'histamine a paru plus considérable chez certains asthmatiques que chez les sujets sains à RAMIREZ et GEORGE [157]. D'autre part, WEISS, ROBB et BLUMGART [205 bis] ont observé une réaction beaucoup plus forte à la suite de petites injections intraveineuses d'histamine chez les malades atteints de stase pulmonaire avec tendance à l'asthme cardiaque ou d'asthme authen-

tique. Nous avons pu étudier la réaction générale à l'histamine chez cinq asthmatiques d'ailleurs très différents par l'âge et par

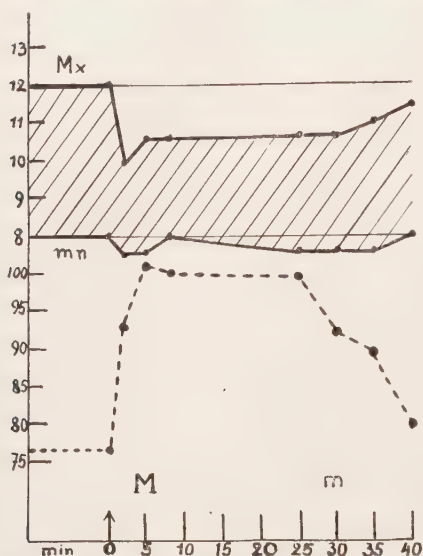


Fig. 4. — Action de l'histamine chez l'homme : la flèche indique le moment où 1 milligramme de dichlorhydrate d'histamine est injecté sous la peau. Mx et mn désignent les tensions maxima et minima : la fréquence du pouls est indiquée en pointillé. M : mydriase, m : myosis.

l'atteinte pulmonaire. Comme pour les sujets témoins, nous avons procédé de la manière suivante : le malade est couché et il reste au repos jusqu'à ce que sa tension artérielle, la fréquence du pouls et de la respiration soient devenues constantes. A ce moment l'aiguille est piquée sous la peau et l'on note si le simple effet de la douleur modifie la tension, la respiration, le pouls ou le diamètre pupillaire. Quelques minutes après, une injection de dichlorhydrate d'histamine au 1/1.000 est faite sous-cutanée : par précaution, la dose, d'ailleurs indiquée dans chaque observation, est souvent très faible. Puis régulièrement la tension, la fréquence respiratoire et cardiaque et le diamètre pupillaire sont

notés. La mesure de la tension artérielle, pratiquée au sphygmotensiophone de VAQUEZ-LAUBRY est prise à la fois par la méthode auscultatoire et palpatoire, l'une contrôlant l'autre ; chaque mesure est faite rapidement, et entre chacune d'elle, le brassard qui reste exactement en place, se trouve complètement relâché, de sorte que les variations vaso-motrices ont pu être réduites au minimum. Pour apprécier le diamètre pupillaire, nous avons fait les examens à éclairage constant, en choisissant au départ un éclairage tel que le diamètre pupillaire soit exactement égal à la largeur de l'iris visible.

Enfin, nous nous sommes défiés de toute suggestion chez ces malades souvent émotifs : l'injection leur était présentée tout au contraire comme un traitement des crises.

OBSERVATION 1. — M. Ch... A., 23 ans (voir Obs. 2 des dosages de l'équivalent histaminique dans les crises d'asthme).

Asthme pur typique, sans étiologie reconnue (voir la fig. 5).

TEMPS	TENSION ARTÉRIELLE	POULS	RESPIRA- TION
—	—	—	—
Avant l'injection d'histamine. . .	13-9	80	18
0 min. Injection sous cutanée de 0,75 cm ³ de la solution.			
1 min. Le malade ressent des battements aux tempes.	16-7	78	18
3 min. Brusquement des sueurs apparais- sent en même temps qu'un flux de salive.	14-7	104	20
6 min. Le malade vient de ressentir une pesanteur thoracique, il est de- venu dyspnéique.	15-7	100	22
10 min. La dyspnée s'accroît, s'accompa- gnant, comme dans les crises spontanées, de sueurs et de lar- molement. <i>Les pupilles se sont</i> <i>dilatées.</i>	14 1/2-8	96	24
13 min. La dyspnée change de type : elle s'accompagne de bradypnée. A l'auscultation nombreux sibi- lants disséminés.	14 1/2-7 1/2	92	12
15 min. »	15-8	85	16
20 min. Amélioration fonctionnelle. <i>Les pu-</i> <i>pilles se dilatent à nouveau.</i> . .	14 1/2-9	85	16
25 min. »	14 1/2-9	85	18
30 min. »	14-9	80	19
35 min. »	13 1/2-9	80	18

OBSERVATION 2. — M. F. Ed..., 47 ans.

Les premières crises d'asthme remontent à l'âge de 33 ans. Les accès sont presque toujours nocturnes : brusquement une dyspnée intense réveille le malade, il se lève, va ouvrir la fenêtre. Au bout d'une heure il rejette quelques crachats peu abondants et la crise se termine. Les accès se reproduisent généralement cinq ou six nuits de suite. C'est à l'association adrénaline-lobe postérieur d'hypophyse que ces accès cèdent le mieux. Souvent le jour un accès peut être déclenché par la fumée de tabac, et surtout par l'odeur de friture, au point qu'il a été contraint d'abandonner son métier de cuisinier.

Mais ce n'est pas un asthme pur : il a contracté, dit-il, une bronchite chronique à l'âge de 24 ans pendant la guerre. Actuellement, il présente des signes cliniques et radiologiques de sclérose pulmo-

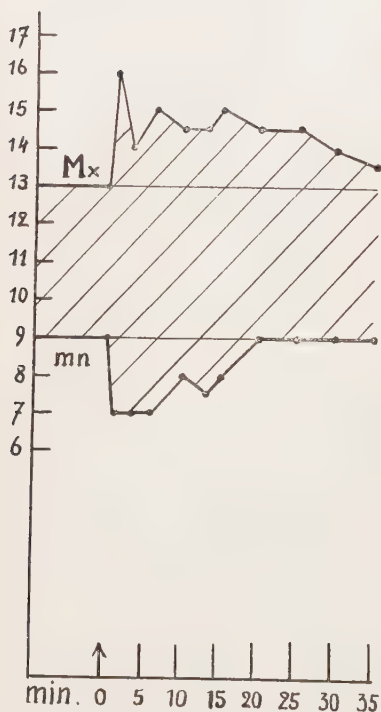


Fig. 5. — Action de l'histamine sur la tension artérielle d'un asthmatique.

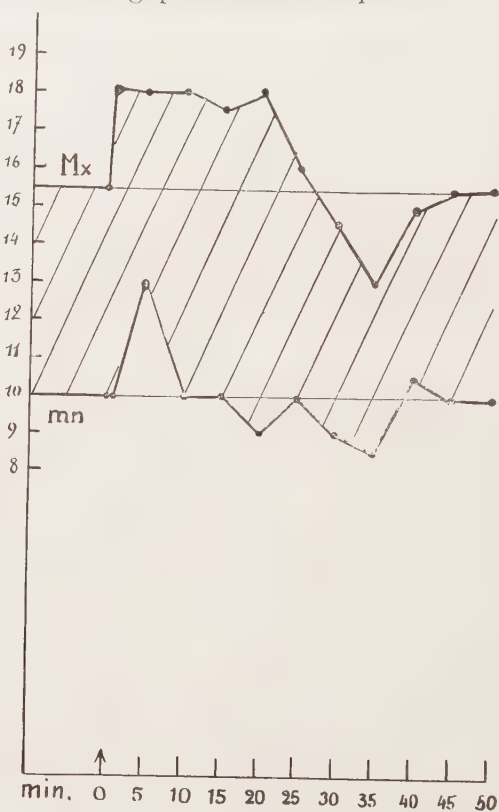


Fig. 6. — Action de l'histamine sur la tension artérielle d'un autre asthmatique.

naire ; ses lèvres sont légèrement cyanosées, les ongles sont hippocratiques. Il existe quelques sibilants et ronchus disséminés. L'expectoration, peu abondante, est mousseuse. Aucun signe de tuberculose, ni d'insuffisance cardiaque ne peut être décelé (voir fig. 6).

TEMPS	TENSION ARTÉRIELLE	POULS	RESPIRA- TION
Avant l'injection d'histamine . . .	15 1/2 10	72	22
0 min. Injection sous-cutanée de 0,5 cm ³ de la solution.			

TEMPS	TENSION ARTÉRIELLE	POULS	RESPIRA- TION
1 min. Le malade ressent brusquement une angoisse avec gêne thoracique .	18-10	84	20
5 min. Une dyspnée intense est apparue, l'expiration est sifflante et prolongée. L'inspiration très violente et très brève s'accompagne de tirage sus-claviculaire et intercostal	18-13	120	19
10 min. L'aspect de la crise d'asthme est typique : l'auscultation fait maintenant entendre un bruit de pigeonnier. Une expectoration filante, peu abondante apparaît. La face est rouge, et le malade ressent à la figure une sensation de chaleur ; <i>les pupilles sont considérablement dilatées</i>	18-10	120	18
15 min. Etat stationnaire. En outre, apparition d'une douleur frontale gauche, puis bilatérale.	17 1/2-10	112	20
20 min. Amélioration nette des symptômes subjectifs	18-9	96	18
25 min. » '	16-10	100	18
30 min. » '	14 1/2-9	98	19
35 min. L'aspect du malade est redevenu normal. Les symptômes subjectifs sont très atténués	13-8 1/2	96	18
40 min. »	15-10 1/2	92	18
45 min. »	15 1/2-10	82	18
50 min. »	15 1/2-10	82	18

Le malade a reconnu tous les détails d'un accès spontané ; il est surpris de la brièveté de cet accès provoqué. Habituellement un accès spontané de cette intensité, dit-il, se serait prolongé au moins cinq ou six heures, pour se terminer par une crise sudorale.

OBSERVATION 3. — M. J..., 51 ans. Souffre depuis l'âge de 40 ans de crises d'asthme nocturne typiques cédant bien à l'éphédrine. Il est sujet à des œdèmes de QUINCKE typiques.

C'est un scléreux pulmonaire, ancien ypérité. Il n'a jamais eu d'hémoptysie ; aucun signe de tuberculose ne peut être retrouvé.

En outre, il a contracté la syphilis à 35 ans et présente actuellement les signes d'une hémiparésie droite.

TEMPS	TENSION ARTÉRIELLE	POULS	RESPI- RATION
Avant l'injection d'histamine. .	14 1/2-10	80	26
0 min. Injection sous cutanée de 1 mg. de la solution.			
1 min. Légère amblyopie. <i>Les pupilles se dilatent pendant quelques minutes</i>	11 1/2-6 1/2	80	26
4 min. Le malade est pris d'une quinte de toux. Le faciès est conges- tif, les conjonctives injectées. La dyspnée apparaît.	14 1/2-8	128	16
7 min. Dyspnée avec bradypnée. Expi- ration prolongée. Sibilances s'entendant à distance. Dépres- sion inspiratoire des espaces intercostaux.	15-8	126	20
10 min. »	14 1/2-8	124	20
13 min. »	14 1/2-8 1/2	120	22
17 min. Les sifflements s'atténuent. . .	14-8	108	23
22 min. <i>Les pupilles se dilatent à nou- veau</i>	13 1/2-8	100	24
26 min. »	14-8	100	22
31 min. »	13 1/2-8 1/2	100	22
35 min. Une quinte de toux. Pas d'expecto- ration. Pupilles normales .	13-9	108	18
45 min. Retour à l'état antérieur. . . .	13 1/2-9	84	26

OBSERVATION 4. — M. M..., 53 ans. A fait dans les six derniers mois, quatre grandes crises dyspnéiques, chaque fois, à l'occasion de libations abondantes; le malade a spontanément supprimé toute boisson alcoolisée de son régime et les crises ont disparu. C'est, par ailleurs, un scléreux pulmonaire sans aucun signe actuel de tuberculose, ni d'insuffisance cardiaque. Il a contracté la syphilis il y a vingt ans.

TEMPS	TENSION ARTÉRIELLE	POULS	RESPI- RATION
Avant l'injection et après immobi- lité prolongée	14-9	60	20
0 min. Injection sous-cutanée de 0,75 cm ³ de la solution.			
2 min. »	13-8	60	27
5 min. Quintes de toux répétées. Un léger sifflement respiratoire commence. Impression de chaleur à la tête. <i>Les pupilles se dilatent pendant quelques minutes.</i>	13 1/2-9	88	24

TEMPS	TENSION ARTÉRIELLE	POULS	RESPIRA- TION
7 min. Dyspnée et polypnée vives. Douleurs bitemporales	14-9	88	40
10 min. Dyspnée persistante avec ralentisse- ment relatif de la respiration. Ti- rage et sifflements. Quintes de toux répétées	13 1/2-9	82	22
13 min. A nouveau polypnée, entrecoupée d'une toux inextinguible. Expecto- ration mousseuse, blanche, peu abondante. <i>Les pupilles se dilatent encore pendant quelques minutes.</i>	14-9	81	40
16 min Amélioration des signes fonctionnels respiratoires	14 1/2-9	72	23
21 min. Seule, la céphalée bitemporale per- siste	14-9	68	22
26 min. Retour à l'état antérieur	14-9	64	20

Résultats. — Aucun de ces quatre malades examinés ne réagit à l'histamine comme un sujet normal. Chaque fois une violente crise dyspnéique est déclanchée qui a, dans trois cas au moins, l'aspect typique d'un accès d'asthme ; chaque fois d'ailleurs, à plusieurs détails particuliers, le malade a reconnu l'une de « ses » crises.

La fréquence respiratoire est ralentie sauf dans un cas (Obs. 4) ; cette bradypnée apparaît d'emblée (Obs. 2 et 3) ou à la suite d'une phase de polypnée (Obs. 1), comme on peut l'observer d'ailleurs dans l'asthme ainsi qu'en témoignent, par exemple, les enregistrements graphiques de CLAUDE et SIMONIN [30].

Chaque fois une dyspnée vive, inspiratoire, a été observée avec tirage sus et sous-sternal, en même temps des sibilants et des ronchus apparaissaient à l'auscultation, et une expectoration filante peu abondante, blanchâtre et mousseuse est notée dans deux observations (2 et 4).

La tension artérielle systolique s'élève au-dessus de sa valeur initiale dans les quatre observations ; cette augmentation est importante dans les observations 1 et 2 puisqu'elle se mesure par + 2,5 et + 3 centimètres de mercure ; ces chiffres dépassent évidemment de beaucoup la marge des erreurs de mesure. Cette hypertension systolique apparaît d'emblée dans les observations 1 et 2, elle est suivie d'une hypotension systolique dans l'observa-

tion 2. Dans les observations 3 et 4, cette hypertension, d'ailleurs plus modérée, survient après une brève période d'hypotension.

L'hypertension, ou l'élévation de la tension après un abaissement préalable, coïncide approximativement avec le début de la dyspnée.

La tension artérielle diastolique au contraire se comporte à peu près comme chez les sujets normaux sauf dans l'observation 2 où une élévation importante mais transitoire précède son abaissement.

La tension différentielle se trouve ainsi notablement, accrue.

La fréquence cardiaque. — Si nous analysons nos observations chez les sujets normaux faites dans les mêmes conditions, nous constatons que sur dix sujets l'augmentation de fréquence cardiaque est de + 32 p. 100 en moyenne. Chez les cinq asthmatiques observés la fréquence cardiaque évolue normalement dans deux cas (Obs. 1 : + 30 p. 100 ; Obs. 4 : + 30 p. 100). Par contre, elle est nettement exagérée dans les deux autres (Obs. 2 : + 66 p. 100 ; Obs. 3 : + 60 p. 100).

Le diamètre pupillaire. — Chez dix sujets normaux, dans les mêmes conditions d'observation, nous avons constaté dans la moitié des cas une mydriase immédiate, suivie d'un myosis qui précède immédiatement la réascension tensionnelle. Chez les quatre asthmatiques observés la mydriase s'est montrée constante, en outre elle a été, chaque fois, plus considérable et plus durable que chez les sujets normaux. Enfin le myosis secondaire n'a jamais été observé.

c) Discussion des résultats.

Action de l'histamine chez l'asthmatique.

A. Il semble bien, que la contre-expérience cherchée se trouve réalisée : non seulement *l'activité histaminique du sang s'élève considérablement au cours des accès d'asthme que nous avons étudiés, mais encore l'injection d'histamine à un asthmatique, peut déterminer une crise d'asthme.* Le même malade (M. Ch..., Obs. 2 des dosages et Obs. 1 des accès provoqués) a pu nous servir pour ces deux ordres de recherches. Il ne paraît donc plus possible de penser comme l'écrivait CERQUA [28], que l'augmentation de l'équivalent

histaminique du sang est une simple conséquence de la crise d'asthme, sans importance pathogénique ; il n'est pas exclu cependant que l'insuffisance des fonctions respiratoires au cours de l'accès ralentisse la destruction normale de l'histamine par le poumon.

Cependant, l'injection de ces faibles doses d'histamine ne détermine pas toujours une crise d'asthme chez les asthmatiques. Chez M^{me} S. J..., 35 ans (voir Obs. 1 des dosages), atteinte d'asthme pur, vraisemblablement anaphylactique, nous avons pu injecter sous la peau un jour 0,25 cm³ de la solution au 1/1.000 de dichlorhydrate d'histamine, et quelques jours plus tard, 0,75 cm³ sans observer aucun symptôme subjectif ni objectif de crises d'asthme. Cependant aux cours des deux épreuves nous avons vu la tension artérielle dépasser son niveau initial (de 9 1/2-7 à 10 1/2-7 et de 11 1/2-7 à 12-7). Chez notre premier malade (M. Ch..., Obs. 1), il s'agit aussi d'un asthme pur chez un sujet jeune sans aucun signe clinique ni radiologique d'épine respiratoire, mais chez lui l'histamine a déterminé une crise typique.

B. Mécanisme de la réaction de l'asthmatique à l'histamine. — Rappelons tout d'abord le mécanisme de l'hypotension histaminique telle que DALE et LAIDLAW [38], [40] l'ont établi. Il existe une première phase de chute brusque et immédiate qui traduit l'action sur la circulation générale de la vaso-contriction pulmonaire. Mais celle-ci est transitoire et dans une seconde phase l'hypotension résulte surtout de l'exsudation de liquide sanguin hors des capillaires généraux, la constriction artériolaire et la dilatation capillaire compensant à peu près leurs effets. Souvent entre ces deux phases d'hypotension existe une légère réascension tensionnelle. Ainsi et successivement pour deux causes différentes, la force accrue des contractions cardiaques et leur accélération coïncident avec une hypotension ; dans la première phase de vaso-contriction pulmonaire l'hypotension reflète l'apport insuffisant de la petite circulation à l'oreillette gauche, et dans la seconde phase d'exsudation, l'hypotension est la conséquence d'un retour veineux insuffisant à l'oreillette droite. La force et le rythme du cœur sont accrus, mais la réplétion de ses cavités est incomplète.

Or, ce mécanisme paraît valable pour l'homme : en effet, des radiokymographies de l'aorte et du ventricule gauche après injec-

tion d'histamine ont permis d'enregistrer cette insuffisance de réplétion (HECKMANN [85]), et nous avons remarqué chez l'homme normal l'évolution en deux temps de l'hypotension comme sur les courbes de DALE et LAIDLAW (voir fig. 4).

Or chez l'asthmatique, l'effet chronotrope positif est au moins égal à la normale, et l'effet inotrope ne paraît pas amoindri si l'on en juge par la violence du choc apexien au cours de la réaction ; si donc, au contraire de l'homme normal, il n'y a pas hypotension mais hypertension systolique au moins à un stade initial de la réaction, il faut nécessairement en conclure qu'à ce stade la vasoconstriction histaminique de la petite circulation se trouve supprimée, voire inversée.

Nous admettons donc que *ce qui caractérise la réaction de l'asthmatique à l'histamine, c'est la suppression ou l'inversion de l'action de cette substance sur la petite circulation.*

Quelle est la modification permanente, qui permet cette inversion de l'action de l'histamine sur la petite circulation ? Il est vraisemblable qu'il s'agit d'une modification locale et que c'est sur les artérioles qu'il faut situer cette « épine irritative ».

D'ailleurs, la broncho-constriction, les efforts inspiratoires peuvent favoriser mécaniquement cette vaso-dilatation pulmonaire.

C. Rôle de l'adrénaline ou de la sympathine dans certains accès d'asthme. — Nous avons constaté que chez trois de nos quatre malades l'hypotension diastolique a suivi une courbe normale ou à peu près normale.

Mais dans l'observation 2, au contraire, la tension diastolique subit d'abord une élévation importante (+ 3 centimètres de mercure) avant de présenter un abaissement d'ailleurs faible et secondaire. Par ailleurs dans cette même observation l'accélération du pouls (+ 66 p. 100), au moment même de cette hypertension diastolique, est beaucoup plus grande que ne le comporte l'action de l'histamine à une dose double chez un sujet normal de même âge (+ 30 p. 100) ; enfin, toujours au même moment, nous avons constaté une dilatation pupillaire considérable et l'hypertension systolique que nous venons d'attribuer à une vaso-dilatation pulmonaire. Ainsi une observation clinique très simple nous fournit ici quatre tests physiologiques concordants, qui paraissent indiquer

l'augmentation de concentration dans les humeurs d'une substance agissant comme l'adrénaline. Nous pourrions relever également dans l'observation 3 une tachycardie de + 60 p. 100 et une dilatation pupillaire qui survient à deux reprises ; d'ailleurs la mydriase, chez tous nos asthmatiques, nous a paru plus marquée et plus durable que chez nos sujets témoins.

Or, l'histamine active normalement la sécrétion de l'adrénaline. Tout se passe donc comme si cette adrénalino-sécrétion histaminique se trouvait exagérée légèrement chez la plupart des asthmatiques et très nettement chez un petit nombre d'entre eux.

Il y a là un fait qui nous paraît d'une très grande importance pratique : il peut rendre compte de *certaines symptômes*, il peut représenter *le mode de guérison spontanée* de l'accès en augmentant le diamètre des bronchioles, mais cette adrénalino-sécrétion elle-même, lorsqu'elle est particulièrement marquée ne pourrait-elle contre-indiquer l'administration thérapeutique d'adrénaline, et ne pourrait-on craindre en effet qu'une dose additionnelle de cette hormone ne déterminât des troubles graves, avec vaso-dilatation extrême et distension bronchique ?

d) Le facteur cardiaque dans certains asthmes dits essentiels.

a) Nous avons pu constater dans un nombre de cas d'ailleurs peu fréquents, l'efficacité remarquable d'une injection d'ouabaine sur certains accès d'asthme.

Nous envisageons ici l'asthme survenant chez des sujets jeunes, sans aucun signe de sclérose pulmonaire, sans aucune manifestation clinique d'insuffisance cardiaque, prenant parfois l'aspect typique de l'asthme anaphylactique (cas de l'observation de M^{me} S. J...). Il s'agissait d'ailleurs de sujets reconnus depuis longtemps comme asthmatiques et traités comme tels. Il nous a semblé d'ailleurs qu'il s'agissait en général d'asthmes particulièrement rebelles : en effet, ni l'adrénaline, ni l'hypophyse, ni l'atropine n'agissaient sur ces crises ; le traitement de fond semblait pareillement inefficace ; nous trouvons par exemple dans nos observations l'histoire d'un malade ayant accompli sans succès plusieurs cures au Mont-Dore. C'est là un fait assez important, car chez d'autres types

d'asthmatiques au contraire, les traitements les plus divers agissent à une époque, pour devenir inefficaces à une autre, et chez de tels sujets l'action d'une nouvelle thérapeutique aurait peu de sens.

b) Nous avons d'abord formulé l'hypothèse que l'ouabaïne possédait une certaine action, antagoniste vis-à-vis de l'histamine ; mais nous avons pu constater expérimentalement qu'il n'en était rien au moins sur la préparation du muscle lisse isolé de cobaye.

D'ailleurs chez ces asthmatiques d'autres tonicardiaques nous ont paru également efficaces et surtout, nous avons constaté que l'ouabaïne n'avait pas seulement chez ces malades une action sur l'accès, mais qu'un traitement à l'ouabaïne représentait chez eux la meilleure thérapeutique de fond. Ainsi, chez une malade atteinte d'asthme pur que nous avons pu suivre pendant dix-huit mois, nous avons obtenu à deux reprises une rémission complète de trois ou quatre mois, chaque fois à la suite de dix injections quotidiennes à un quart de milligramme d'ouabaïne, alors que, en dépit des traitements les plus divers, cette malade ne cessait de subir plusieurs accès par semaine depuis près de dix ans.

Nous avons donc été contraints de conclure que l'ouabaïne agissait vraisemblablement comme tonicardiaque.

c) Or, si l'on s'adresse à nouveau aux résultats de l'expérimentation, on apprend (ANREP, BARSOUM et TALAAT, 1936 [I]), que le muscle cardiaque fournit à chaque contraction des quantités appréciables d'une substance histaminique, vraisemblablement identique à l'histamine elle-même. La production de cette substance augmente quand le cœur travaille contre une résistance artérielle élevée, c'est-à-dire, en somme, lorsqu'une certaine disproportion s'établit entre sa capacité fonctionnelle et l'effort qu'il fournit. Notons que l'anoxémie ou l'adrénaline augmente la production de cette substance par le cœur. ANREP et ses collaborateurs se sont attachés à ces recherches pour éclairer la régulation de la circulation cardiaque. Mais d'autres conséquences physiologiques peuvent être tirées de leurs constatations : il existe ainsi un cycle de substances histaminiques dans la petite circulation : la grande veine coronaire apporte à l'oreillette droite un surcroît important de substance histaminiques au sang veineux périphérique, et, c'est ainsi enrichi, que celui-ci atteindra le poumon. Là, une fraction importante de ces substances histaminiques se trouve alors

détruite par le parenchyme pulmonaire (fonction histaminolytique du poumon, LÉON BINET et M. MARQUIS [21]). Il s'établit donc nécessairement dans la petite circulation un régime d'équilibre entre la formation par le cœur et la destruction par le poumon d'une certaine fraction de substances histaminiques ; que la production augmente, ou que la destruction soit insuffisante, un surplus de substances histaminiques apparaîtra en aval ; et c'est évidemment d'abord le tissu pulmonaire lui-même qui pourra être affecté par cet excès de substances histaminiques.

d) Mais ces constatations expérimentales sont-elles applicables en clinique humaine ? Revenons donc à l'observation clinique et rapportons seulement une constatation capitale faite par CERQUA [28]. Ce chercheur, voulant au début de son travail sur l'histamine, établir le chiffre fourni chez l'homme normal par la méthode de BARSOUM et GADDUM, choisit pour ses premiers dosages un certain nombre de sujets apparemment normaux. Tous les chiffres se montrent concordants et se trouvent compris entre 50 et 70 γ par litre de sang total, sauf un seul qui est notablement plus élevé. Il s'agissait d'un infirmier, apparemment bien portant, exerçant régulièrement une tâche fatigante. CERQUA fait un examen complet du sujet et constate l'existence d'une double lésion mitrale qui était restée jusque là méconnue, s'étant manifestée seulement depuis quelque temps par une dyspnée légère à l'effort.

Le malade, mis au repos, reçoit un traitement tonicardiaque, et quelques jours après, l'équivalent histaminique de son sang est redevenu normal. CERQUA choisit alors des cardiaques pour ses premières recherches pathologiques, et sur onze malades en état de décompensation cardiaque cette fois patente, il constate invariablement une élévation de l'équivalent histaminique du sang total, puisque celui-ci se montre compris entre 250 et 400 γ par litre ; et chaque fois, sous l'influence des tonicardiaques (ouabaïne, digitaline, strophantus) l'équivalent histaminique s'abaisse jusqu'à 90 ou 100 γ par litre.

Ces derniers faits pourraient rendre compte de certains accidents survenant chez les cardiaques et, entre autres, du syndrome asthme, qui peut s'observer chez eux. Mais la première observation de CERQUA nous semble beaucoup plus intéressante et nous croyons que c'est à une telle *insuffisance cardiaque latente* que nous

devons rapporter nos propres observations concernant l'action thérapeutique des tonicardiaques sur certains asthmes apparemment essentiels.

Nous ne pensons d'ailleurs nullement que cette insuffisance cardiaque latente qui s'observe chez un nombre d'ailleurs restreint d'asthmes apparemment essentiels, soit, même chez ces malades, le facteur pathogénique principal. Peut-être est-il secondaire à l'état asthmatique lui-même, peut-être s'établit-il un cercle vicieux entre l'insuffisance pulmonaire et l'insuffisance cardiaque; ce qui nous paraît important, c'est qu'il y a là un facteur pathogénique, sur lequel il est aisé d'agir, chez des asthmatiques généralement rebelles aux thérapeutiques habituelles.

*
* * *

Nous nous sommes proposés ici d'exposer la relation de cause à effet qui existe entre les substances histaminiques et le syndrome asthme; il ne nous appartient plus de discuter la pathogénie de celui-ci; nous croyons cependant qu'elle se trouve éclairée par certains faits exposés plus haut.

Ce qui nous paraît important c'est que deux facteurs pathogéniques sont indispensables: présence dans le poumon de substances histaminiques à une concentration anormalement élevée, réaction anormale du poumon à ces substances. L'histamine ne détermine pas de crise d'asthme chez un sujet qui n'est pas asthmatique, du moins lorsqu'on utilise la même faible dose.

VI

LE SYNDROME MIGRAINE ET LES SUBSTANCES HISTAMINIQUES

Pour établir si une substance histaminique joue ou non un rôle dans le mécanisme de la migraine, les deux mêmes méthodes sont à notre disposition : mesurer l'équivalent histaminique du sang au cours d'un accès de migraine spontané, et, s'il se révèle anormalement élevé, établir ensuite si une injection d'histamine peut déterminer chez le même malade un accès semblable.

a) Dosage de l'équivalent histaminique au cours d'un accès d'hémicranie.

Nous avons eu l'occasion d'examiner dans le service de notre Maître le professeur Étienne CHABROL, un malade M. C..., âgé de trente huit ans, qui était atteint d'hémicranies droites depuis l'enfance. Le début remonte à l'âge de dix ans environ, et, à cet âge, dit le malade, la crise d'hémicranie survenait régulièrement tous les huit jours. Quelques années plus tard, les crises s'espacent, puis disparaissent et pendant cette période se situe une intoxication alimentaire.

Puis, vers l'âge de vingt-cinq ans, les crises d'hémicranies reprennent, périodiquement, mais cette fois avec moins de régularité ; elles s'espacent à nouveau pour disparaître au bout de quelque années. Et au cours de cette nouvelle période de calme, un eczéma suintant apparaît aux deux mains. Enfin à trente-sept ans, les hémicranies réapparaissent plus violentes et plus fréquentes, mais entre les crises, la douleur disparaît complètement. Les crises ont toujours été strictement localisées au côté droit.

Aucune circonstance d'apparition ne peut être relevée. Aucun traitement n'a jamais été efficace, semble-t-il, pendant ces « périodes à migraine », selon l'expression du malade. Nous l'avons examiné au cours d'une de ces périodes.

L'examen général du malade ne peut révéler aucun stigmate de maladie chronique, ni aucune lésion viscérale. En dehors des accès douloureux, la tension artérielle est de 14 1/2-9 1/2, au Vaquez-Laubry. Le pouls est régulier et lent, à 50, les pupilles sont égales.

Nous avons pu assister à une crise spontanée, le 4 mai 1937. Brusquement vers 21 heures, le malade annonce sa crise : il a reconnu en effet le prodrome caractéristique : une modification brusque de son humeur ; subitement, il est devenu triste, aucune association d'idée ne paraît avoir amené ce changement.

TEMPS		TENSION ARTÉRIELLE	POULS fréquence mesurée à l'ausculta- tion du cœur.	ÉQUIVA- LENT histami- nique du sang total.	ÉQUIVA- LENT histami- nique des urines.
	Quelques heures avant la crise.				
0 min.	A 21 h. 15. la douleur commence brusque- ment sus-orbitaire droite, battante, synchrone au pouls. Le malade tousse et rejette une expecto- ration peu abondante.	14 1/2-9 1/2	50	50 γ	110 γ par l.
15 min.	»	18-10	38	160 γ	
25 min.	La douleur s'atténue, mais s'étend à la région frontale puis temporale droite.	15 1/2-10	45		
30 min.	La douleur reprend plus vive qu'au début. . .			160 γ	140 γ par l. (85 cm ³ d'urine) soit 12 γ environ.
35 min.	Nouvelle amélioration. L'expectoration repa- rait peu abondante, blanche, filante (elle contient 80 γ/l. soit en- viron 1 γ)	16/10	48		

TEMPS	TENSION ARTÉRIELLE	POULS fréquence mesurée à l'ausculta- tion du cœur.	ÉQUIVA- LENT histami- nique, du sang total.	EQUIVA- LENT histami- nique des urines.
40 min. Nouvelle reprise des dou- leurs, moins pénible cependant.			150 γ	
45 min. »	15 1/2-10	48		
50 min. »	15 1/2-10	54		
55 min. »	14 1/2-10	48		
1 h. Amélioration passagère, après une période d'al- ternatives. Le pouls est instable	14 1/2-9 1/2	48	160 γ	
1 h. 5 La crise se termine. Le malade s'endort, épuisé.				50 γ par l.
11 h. Le lendemain matin . .	14 1/2-10	49	90	

Rappelons que les urines ont été prélevées aseptiquement et qu'aucune infection ne peut être rendue responsable de leur activité histaminique.

Au cours d'autres crises spontanées, nous avons pratiqué chez ce même malade d'autres dosages : le sang nous a fourni jusqu'à 180 γ. Les urines possédaient toujours une certaine activité histaminique. En dehors des crises, mais au cours de cette même « période de migraine », l'équivalent histaminique du sang restait à 50 γ/l., ce qui répond environ au chiffre maximum normal que nous avons obtenu par la méthode de BARSOUM et GADDUM, et les urines se sont constamment montrées douées d'un pouvoir histaminique (25 γ/l.) alors que les urines normales en sont complètement dépourvues.

C'est la première fois, croyons-nous, que l'équivalent histaminique du sang ait été dosé au cours d'un accès d'hémicranie ; STORM van LEEUWEN et ZEYDNER [179] ont bien trouvé dans le sang d'un migraineux une certaine quantité d'une substance faisant contracter l'intestin du chat et ils l'évaluent par comparaison avec l'action de la pilocarpine, mais rien ne permet de penser qu'il s'agit là de substances histaminiques, et surtout, cette constatation a été faite pendant une période de bonne santé apparente, en dehors de tout accès aigu.

Tout récemment, M. LOEPER [121] signale qu'il a pu constater

l'élévation de l'index d'imidazol de la bile, dosé selon la méthode de LOEPER, LESURE et THOMAS, au cours d'un accès de migraine.

b) La migraine provoquée par l'histamine.

Nous avons tout d'abord étudié l'action générale de l'histamine chez ce même malade.

TEMPS		TENSION ARTERIELLE	POULS fréquence mesurée à l'auscultation du cœur.
	Avant l'injection	15-9 1/4	55
0 min.	0,75 cm ³ d'une solution de dichlorhydrate d'histamine au 1/1.000 est injecté sous la peau.		
5 min.	Le malade ressent des battements aux tempes. En même temps un certain état d'angoisse avec sensation d'oppression. Puis première douleur sus-orbitaire droite, battante. Rien à gauche. . . .	14 1/2-8	60
10 min.	La douleur s'étend temporo-frontale puis temporale. Le visage est rouge. . . .	14 1/2-8 1/2	65
15 min.	Recrudescence des douleurs. La radiale devient brusquement hyperpulsatile. .	16-9	68
20 min.	Les douleurs deviennent intolérables. Le malade angoissé, se lève et s'agite. .	15 1/4-10	64
25 min.	Les douleurs sont extrêmes, avec photophobie, larmoiement, hyperesthésie des régions douloureuses. Le malade éprouve un malaise général extrêmement pénible.	15-10	64
30 min.	Le malade a pâli. Un état nauséux s'installe : des efforts de vomissements expulsent quelques glaires. Le larmoiement s'accroît. La salive s'écoule de la bouche. Une sécrétion nasale abondante apparaît. Le pouls, très lent, est presque imperceptible. La tension artérielle ne peut être mesurée : les bruits artériels ont disparu	Collapsus cardio-vasc.	
35 min.	Légère amélioration. De nombreuses extrasystoles. Une différence nette commence à apparaître entre les deux yeux : à droite la vaso-dilatation de la conjonctive et la sécrétion lacrymale sont plus intenses qu'à gauche.		56
40 min.	Etat stationnaire.		54

TEMPS	TENSION ARTÉRIELLE	POULS fréquence mesurée à l'auscultation du cœur.
45 min.	Nouvelle amélioration. Plusieurs fois la douleur se calme, puis reprend. Les paupières et la région sus-orbitaire sont toujours hyperesthésiées. Le pouls est meilleur. Il est possible, quoique difficile de mesurer la tension artérielle	13-6 56
50 min.	Nous constatons pour la première fois que la pupille droite est devenue plus petite que la gauche. La mesure de la tension artérielle reste encore incertaine	60
55 min.	La douleur se calme. La salivation s'exagère. Les bruits artériels reparaissent enfin à l'auscultatoire	14-9 56
1 h.	»	14-9 52
1 h. 10	Amélioration importante. Encore quelques efforts de vomissements entrecoupés de quintes de toux. Rejet d'une expectoration blanchâtre, mousseuse. Le visage a repris sa couleur habituelle, mais il existe à droite une enophthalmie nette avec myosis et vaso-dilatation des capillaires conjonctivaux.	

Résultats. — A. Ainsi une crise d'hémicranie particulièrement violente a été déterminée par l'injection d'histamine. Il est intéressant de remarquer que toutes les particularités des crises spontanées se retrouvent dans cette crise provoquée.

B. Les phénomènes cardio-vasculaires déterminés chez ce malade par 0,75 cm³ de dichlorhydrate d'histamine sont très différents de ceux que l'on observe chez un sujet normal : dans une première phase la vaso-dilatation périphérique, l'hypotension, la tachycardie paraissent annoncer la réaction habituelle, lorsque, au bout de quelques minutes, au moment où commence la crise douloureuse, les tensions systolique et diastolique s'élèvent et dépassent même leur valeur initiale. Puis, dans une troisième phase, nous assistons à un brusque effondrement tensionnel avec état lipothymique assez alarmant, pâleur et bradycardie. Enfin, quatrième stade, la tension artérielle se rétablit spontanément, mais à un niveau inférieur à sa valeur initiale.

Discussion des résultats. — *A.* Chez ce malade, les crises hémicraniques s'accompagnent d'une élévation de l'équivalent histaminique. Inversement, l'injection d'histamine détermine chez lui une crise typique. Il semble donc que les propriétés histaminiques du sang au cours de ces accès, jouent effectivement un rôle physio-pathologique.

Déjà DÖLLKEN [47] a provoqué chez des sujets migraineux des accès de migraine par des injections d'histamine : après une injection de 0,5 mg. à 1,5 mg. de ce corps il a observé, chaque fois, un accès environ une demi-heure après l'injection.

c) Action de l'histamine chez un migraineux.

Son mécanisme.

Nous avons examiné M. V..., âgé de 48 ans, dans le service de notre Maître le professeur P. HARVIER, en novembre 1937. Ce malade est atteint d'accès de migraine ophthalmique depuis l'âge de dix-sept ans : il raconte ainsi sa première crise : un jour, brusquement, un bouillard obscurcit sa vue, puis une cécité complète s'installe, il regagne à tâtons sa chambre ; au bout d'une demi-heure la vue revient, en même temps qu'apparaît une céphalée frontale bilatérale sans prédominance latérale, d'une violence inouïe, battante ; la photophobie est telle qu'il « faut fermer les volets », des nausées très pénibles secouent le malade. Vers la fin de l'après-midi enfin, il retrouve le calme et s'endort. Depuis cette époque les accès de migraine ophthalmique se sont répétés avec une grande régularité, une fois l'an environ. Toutes les autres crises ont été strictement unilatérales, mais tantôt à droite et tantôt à gauche, la douleur, étant toujours précédée d'un scotome central d'une durée d'une demi-minute environ. Aucune circonstance étiologique, semble-t-il, ne peut être invoquée : notons simplement que ces accès surviennent en général après le déjeuner vers 2 heures de l'après-midi. Parmi les antécédents, relevons seulement que la grand'mère maternelle du malade était sujette à des crises de migraine typique.

Ce malade entre à la Pitié, le 26 novembre 1937 pour un ulcère duodénal et le 3 décembre 1937, afin d'étudier le suc gastrique une épreuve à l'histamine est pratiquée.

TEMPS		TENSION		POULS	RESPI- RATION	SUC GASTRIQUE		
		ARTÉRIELLE				Volume cm ³	HCl libre.	HCl total.
	Avant l'injection. .	13 1/2-7 1/2		84	20	65	0,7	1,2
0 min.	Injection sous-cutanée de 1 mg. de dichlorhydrate d'histamine.							
1 min.	Rougeur du visage.	12-6 1/2		108	20			
3 min.	»	9 1/2-5						
10 min.	Le malade a pâli brusquement; les lèvres sont cyaniques, le visage est couvert de sueurs, les pupilles contractées, la respiration est rapide, superficielle et reste quelques instants suspendue. La tension artérielle est impossible à mesurer. Le pouls n'est plus perçu. Mais l'auscultation du cœur fait entendre des bruits sourds, lents et réguliers.							
				48				
15 min.	Le malade reprend connaissance, le visage se recoloré .	5-3		80		45	2	2,4
17 min.	»	6 1/2-4		88				
20 min.	»	7 1/2-4 1/2		88	20			
23 min.	»	6-5		92	20			
25 min.	Les pupilles reprennent leur diamètre initial	9-5		84	18			
30 min.	»	9 1/2-5		82	17	78	3,1	3,4
35 min.	»	9-5		78	16			
45 min.	»					72	3,5	3,9
50 min.	»	9 1/2-5		74	19			
1 h.	»					27	3,2	3,9
1 h. 10	»	10-6 1/2		80	18			
1 h. 30	»	10-6		72	18			
2 h.	»	11 1/2-7		80	19			
2 h. 30	Scotome central puis crise de migraine typique.	14-9		82	20			
5 h.	Fin de la crise.							
7 h.	»	15-9						
Le lendemain après-midi . .		11-7						

Ainsi, deux heures et demie après l'injection d'histamine une sorte de brouillard, dit le malade, obscurcit l'œil gauche. La zone centrale, vide et sombre, paraît occuper une surface importante du champ visuel ; ce scotome de vastes dimensions s'est formé d'emblée. Ces troubles visuels, aux dires du malade, durent environ une minute, et sont aussitôt suivis d'une céphalée violente, strictement gauche, à début sus-orbitaire. C'est une douleur battante,

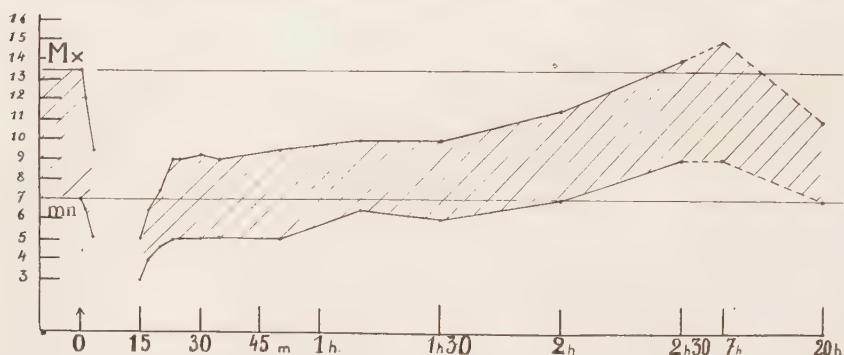


Fig. 7. — Action de l'histamine sur la tension artérielle d'un migraineux : collapsus ; hypotension prolongée ; hypertension coïncidant avec l'accès de migraine ophtalmique ; hypotension post-paroxystique. Pour la fin du graphique (traits discontinus) l'échelle des temps a été très réduite.

qui s'étend bientôt à toute la « calotte de la tête », mais à gauche seulement, et qui s'exacerbe en des paroxysmes si violents qu'elle arrache des gémissements au malade ; cette céphalée est allée en s'accroissant pour se dissiper ensuite cinq heures environ après l'injection d'histamine.

Résultats. (Voir la courbe fig. 7). — Ainsi l'injection sous-cutanée de 1 milligramme de dichlorhydrate d'histamine chez ce malade a été suivie d'un enchaînement de phénomènes.

1^{re} phase. Hypotension. — Tout d'abord, dans les cinq premières minutes, il est possible de croire que l'action de l'histamine sera normale. Le malade sent « une bouffée de chaleur », il y a rougeur du visage, hypotension modérée, tachycardie de + 28 p. 100.

2^e phase. Collapsus. — Brusquement, vers la huitième minute, le malade se plaint d'un malaise et un collapsus cardio-vasculaire survient avec pâleur, sueurs, bradycardie, tachypnée et myosis.

Très rapidement d'ailleurs nous assistons à une amélioration spontanée.

3^e phase. *Hypotension prolongée.* — Vers la vingt-cinquième minute, la tension s'étant d'abord rapidement élevée, se fixe à un niveau très inférieur à sa valeur initiale. La tension différentielle qui était de 6 n'est plus que de 4. Cette phase d'hypotension prolongée va durer deux heures : à la fin de cette période la tension s'élève progressivement, la différentielle s'élargit.

Pendant toute cette phase l'aspect du malade est redevenu normal : la sécrétion gastrique histaminique se poursuit normalement. Cependant, à l'hypotension qui caractérise cette phase il faut joindre une légère bradycardie, un ralentissement de la respiration, surtout nette au début, et l'impression ressentie par le malade d'une « certaine lassitude ».

4^e phase. *Hypertension tardive.* — Rapidement, deux heures et demie après l'injection, la tension artérielle s'élève, dépasse son niveau initial (14-9 au lieu de 13 1/2-7 1/2) et un accès typique de migraine ophtalmique se déroule.

5^e phase. *Hypotension post-critique.* — Le lendemain il existe une diminution notable de la tension systolique avec réduction de la différentielle, et cette constatation rappelle l'hypotension post-épileptique que FÉRÉ [59] décrivait déjà comme phénomène d'épuisement consécutifs aux paroxysmes.

Discussion des résultats et hypothèses. — A. *Rôle de l'histamine injectée.* — L'hypothèse d'une coïncidence entre l'injection d'histamine et l'accès de migraine paraît ici insoutenable. Les accès spontanés sont, en effet, très rares chez ce malade ; l'accès de migraine observé est relié d'ailleurs à l'injection d'histamine par une suite de variations tensionnelles.

Plus insoutenable encore serait l'hypothèse selon laquelle la faible quantité d'histamine introduite dans l'organisme agirait encore par elle-même au bout de deux heures trente : la disparition de ce corps dans l'organisme est, on le sait, extrêmement rapide et nous tenons d'ailleurs la preuve que dans le cas de ce malade cette disparition n'a pas été ralentie : en effet, nous avons mesuré l'équivalent histaminique du sang total avant et après l'injection d'histamine : avant, il était de 35 γ par litre, chiffre normal ; dix minutes

après l'injection, il était revenu à sa valeur initiale. Nous sommes donc contraints de conclure que les modifications immédiates déterminées par l'histamine ont amorcé le déroulement d'un mécanisme dans lequel l'histamine injectée ne joue plus aucun rôle actuel.

B. *Collapsus par accroissement de la perméabilité vasculaire.* — La première phase, par contre, est évidemment due à l'action même de l'histamine injectée. Mais pourquoi cette phase est-elle suivie d'un collapsus ?

Des deux facteurs d'hypotension déterminés par l'histamine, est-ce la dilatation des capillaires ou l'accroissement de perméabilité de ces vaisseaux qui se trouve exagérée chez ce malade ? Nous croyons que la seconde hypothèse est conforme à la réalité et que la perméabilité vasculaire s'est trouvée subitement accrue à un point tel que des quantités importantes de liquide ont quitté brusquement les vaisseaux sanguins : nous en avons la preuve en effet dans la mesure de l'hématocrite avant et après l'injection d'histamine. Avant, cette recherche nous a donné pour le volume occupé par les globules le chiffre normal de 33 p. 100. Cinq minutes après l'injection d'histamine seulement, au moment même où le collapsus allait apparaître ce chiffre s'élevait déjà à 40 p. 100, soit une augmentation de $\times 1,2$ nettement supérieure à celles que nous avons relevées chez les sujets sains ; la même dose d'histamine, injectée à l'homme normal, ne détermine pas de changement appréciable dans le nombre des érythrocytes, ni dans la teneur en hémoglobine (BERRI et WEINBERGER [15], GERLI [75] et même une dose sous-cutanée de 2 à 8 milligrammes d'histamine n'a pas suffi à SCHENK [163] à déterminer une augmentation des érythrocytes. Par contre, l'augmentation de l'hématocrite que nous avons noté chez ce malade ($\times 1,2$) est comparable aux chiffres ($\times 1,3$ à $\times 1,5$) observés par DALE et LAIDLAW [40] au cours du grand choc histaminique expérimental. Ainsi cette perte anormalement élevée de liquide sanguin, coïncidant avec la vaso-dilatation histaminique des viscères abdominaux, rend compte du collapsus que nous avons observé.

C. *Hypotension prolongée par perméabilité vasculaire persistante.* — Spontanément le collapsus prend fin, et nous voyons s'installer un nouveau régime tensionnel. Des deux conditions physiologiques qui, en additionnant leurs effets, avaient déterminé le collapsus,

l'une a disparu, mais l'autre demeure. Or, il n'y a aucune raison de penser qu'il existe encore des troubles vaso-moteurs : il suffit de regarder le malade pour savoir qu'il n'y a aucune vaso-dilatation cutanée ; aucune pâleur non plus ne permet de supposer que la vaso-dilatation viscérale s'est maintenue. Nous faisons donc l'hypothèse que cette troisième phase d'hypotension prolongée est déterminée non par une vaso-dilatation persistante, mais par *un accroissement persistant de la perméabilité vasculaire*. Nous supposons donc que chez ce malade, la perméabilité vasculaire, plus accrue sous l'action de l'histamine, que chez un sujet normal, dure aussi plus longtemps quand cette substance a cessé d'agir.

Au cours de cette phase, vers la vingtième minute, du sang prélevé au doigt a servi à une numération et nous avons pris comme témoin une numération faite cinq jours plus tard ; voici les résultats :

	TÉMOIN	APRÈS HISTAMINE
Hématies.	5 250.000 par mm ³	5.450.000 par mm ³
Hémoglobine.	85 p. 100	80 p. 100
Leucocytes.	8.000 par mm ³	7.000 par mm ³
Polynucléaires.	71 p. 100	69 p. 100
Mononucléaires.	29 p. 100	31 p. 100

Ainsi, bien que le témoin soit imparfait et que les différences réelles aient été sans doute beaucoup plus marquées, comme le montre l'hématocrite, nous voyons qu'au début de cette phase d'hypotension prolongée il y a augmentation du nombre des hématies, diminution du nombre des leucocytes, avec diminution des polynucléaires et augmentation des mononucléaires.

L'expérimentation nous apprend d'ailleurs quel est l'effet sur le sang d'une hypotension prolongée avec accroissement important de la perméabilité vasculaire : ce sont les conditions réalisées par l'injection d'une forte dose d'histamine : car tout se passe en effet comme si le malade avait reçu une dose quinze à vingt fois supérieure à celle qui lui a été réellement injectée.

On observe alors (DALE et LAIDLAW [40], KELLAWAY et COWELL [99], FLATOW et HÜTTEL [64], BERRI et WEINBERGER [15], MORETTI [145], GERLI [75]) une leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, une éosinophilie inconstante et légère (6 p. 100), une augmentataion du nombre des globules rouges par perte de

liquide sanguin et un léger abaissement de l'index réfractométrique du sérum par suite du passage d'une certaine proportion de protides sanguins dans la circulation lymphatique. En somme, jusque dans les détails (déviation à gauche de la formule d'ARNETH [BERRI et WEINBERGER]) ce sont les signes vasculo-sanguins que WIDAL et ses élèves ont décrits dans la phase qui précède diverses crises d'étiologie anaphylactique.

Pour la migraine, en particulier, PAGNIEZ et NAST [148] notent la leucopénie avec inversion de la formule sanguine dans les heures qui précèdent une crise de migraine expérimentalement reproduite par ingestion de chocolat ; LUBBERS [124] observe une légère leucopénie dans les heures qui précèdent une migraine déclenchée par l'ingestion de haricots. Enfin PASTEUR-VALLERY-RADOT et HAMBURGER [197] rapportent l'observation de PELNAR de Prague : il s'agit d'une malade sensibilisée à la peau de raisin. « Après chaque ingestion de raisin, on constate une très forte crise « hémoclasique, avec tous les signes du choc ; la chute de la tension artérielle peut aller jusqu'au collapsus. Puis survient un « accès de migraine intense qui dure plus de quarante-huit heures. » Cette dernière observation mérite d'être rapprochée des deux cas de collapsus que nous avons observés chez des sujets migraineux sous l'influence de l'histamine.

Ainsi, chez notre malade, l'histamine a réalisé avant l'apparition de l'accès migraineux, une phase d'hypotension prolongée avec augmentation du nombre des hématies, et diminution des leucocytes, avec accroissement des mononucléaires et diminution des polynucléaires. Nous croyons que cette phase est identique à la classique crise dite « colloïdoclasique » et nous l'attribuons à l'accroissement de perméabilité vasculaire provoqué par l'histamine.

D. *Hypertension type adrénalinique.* — Brusquement la tension artérielle dépasse son niveau initial, cette élévation étant surtout diastolique et la crise de migraine apparaît. Tout se passe comme si l'hypotension, mettant en jeu les réflexes presseurs avait déclenché une décharge d'adrénaline ou particulièrement abondante ou sur un terrain particulièrement sensible.

d) Les Résultats négatifs.

Chez deux autres migraineux, soumis à l'épreuve de l'histamine, dans les mêmes conditions d'observation, nous n'avons constaté aucun accès migraineux ; par ailleurs, nous n'avons jamais provoqué une crise de migraine par une injection d'histamine chez un sujet qui n'était pas migraineux. La céphalée déterminée par la même dose d'histamine chez un homme normal a, en effet, un caractère très différent de la céphalée migraineuse.

* * *

e) Conclusions.

I. — L'existence de migraines anaphylactiques permettait déjà de supposer que les substances histaminiques intervenaient dans le syndrome migraine. Cette hypothèse, se trouve en accord avec les faits précédemment rapportés.

II. — Ayant étudié les rapports qui existent entre les substances histaminiques et le syndrome migraine, il ne nous appartient plus d'envisager la pathogénie de ce dernier. Remarquons simplement que dans nos observations la douleur coïncide avec l'élévation tensionnelle. Nous avons pu observer chez un homme, d'ailleurs non migraineux, une crise douloureuse localisée au trajet de la temporale superficielle à droite et synchrone au pouls ; or, au cours de cette crise d'« artérialgie », l'artère, loin d'être spasmée, apparaissait saillante et sinueuse, alors qu'elle était invisible quelques heures plus tôt ; en interrompant ses battements par une compression digitale, nous avons pu faire disparaître la douleur, qui réapparut quand les battements reprirent. Nous supposons de même que la douleur de la migraine est une douleur vasculaire en rapport avec une élévation tensionnelle sans qu'il y ait nécessairement spasme ou ischémie et nous croyons que cette réponse anormale de la paroi vasculaire est commandée par une modification préalable de celle-ci : l'examen anatomique des animaux soumis à de fortes doses d'histamine (MANWARING et coll. [135] et [142]) montrent en effet l'existence d'œdèmes périvasculaires qui rétrécissent passivement la lumière des vaisseaux et

limitent leur expansion normale. Une altération semblable se constitue vraisemblablement chez l'homme au cours de la phase d'hypotension prolongée.

En faveur de ces deux éléments pathogéniques rappelons seulement l'élévation de la pression rachidienne constatée par SICARD [170] au cours de cinq cas de migraines simples particulièrement intenses, et les observations de BONN [23] et de HAHN [79] qui ont déjà constaté une élévation tensionnelle contemporaine de la douleur migraineuse.

III. — La succession des faits nous paraît facile à rétablir dans le cas où la réaction antigène-anticorps met en liberté des substances histaminiques chez un migraineux.

Mais les réactions vasculaires que nous avons observées à la suite d'une injection d'histamine chez deux migraineux ne sont pas particulières à ces malades : chez une asthmatique, par exemple, HARMER et HARRIS [83] observent un collapsus provoqué par une dose d'histamine qui serait sans danger chez un sujet normal.

Faut-il alors envisager le même schéma pathogénique pour les autres crises qui peuvent être d'étiologie anaphylactique, les unes (œdèmes dits angioneurotiques) se manifestent au stade d'hypotension prolongée, les autres (la migraine et ses équivalents, certains accès épileptiques, l'hypertension anaphylactique) apparaissent au contraire à la phase d'hypertension tardive ?

Rappelons seulement à ce sujet l'observation de Ch. FÉRÉ [59] chez un épileptique : « Un de nos malades éprouve pendant cinq ou six heures avant l'accès convulsif une sensation de picotement sur toute l'étendue du tégument externe, et une demi-heure avant le paroxysme on voit apparaître une éruption d'urticaire qui couvre toute la partie supérieure de la paroi antérieure du thorax. Chez un malade de M. FOURNIER, ajoute Ch. FÉRÉ, une plaque érythémateuse apparaissait sur le côté gauche du cou deux ou trois jours avant l'accès. M. VOISIN a vu une sorte de rash apparaître au début de l'attaque. »

IV. — Remarquons enfin que le facteur héréditaire de la migraine, qui semble se transmettre comme un caractère mendélien dominant, ne saurait être, comme l'admettent COCA et COOKE [32], l'état de sensibilisation, mais au contraire le mode réactionnel aux substances chimiques pathogènes, quelle que soit leur origine.

L'HYPERTENSION ANAPHYLACTIQUE ET L'HYPERTENSION POST-HISTAMINIQUE

Ainsi, deux modes différents d'action atypique de l'histamine ont pu être observés chez certains asthmatiques et chez certains migraineux, et les crises particulières à ces malades sont survenues au cours de cette action. Dans les deux cas, une hypertension, d'ailleurs peu considérable, est notée au moment de la crise.

Chez l'asthmatique cette hypertension primitive est immédiate ou très précoce, elle porte presque toujours uniquement sur la tension systolique ; la tension diastolique s'abaissant normalement ; il nous a paru qu'elle était l'effet de l'action inotrope et chronotrope positive de l'histamine sur le cœur, l'effet de cette action sur la circulation générale n'étant plus masquée par la vasoconstriction initiale de la petite circulation. Chez deux migraineux, l'hypertension post-histaminique, secondaire, est survenue après une phase d'hypotension très brève dans un cas, prolongée dans l'autre. Dans l'un et l'autre cas l'élévation porte à la fois sur la tension systolique et la tension diastolique ; elle s'explique, semble-t-il, par une vaso-constriction périphérique : celle-ci est sans doute déterminée par une décharge d'adrénaline, provoquée tantôt par l'histamine elle-même, tantôt par l'hypotension qui met en jeu les réflexes presseurs.

Il existe donc une hypertension post-histaminique et il convient de distinguer schématiquement une forme primitive qui est systolique et une forme secondaire qui est totale.

Or, ni l'une ni l'autre ne nous a paru nécessairement liées à la crise d'asthme ou à la crise de migraine. Nous les avons observées en effet en dehors de tout accès, et c'est comme telles que nous vou-

drions les étudier rapidement ici pour définir deux types physiologiques particuliers.

a) L'hypertension post-histaminique.

A. Hypertension post-histaminique primitive. — Il s'agit donc d'une hypertension systolique avec hypotension diastolique et par suite accroissement notable de la différentielle.

Nous trouvons la première mention d'une action de ce type dans la thèse de BOUTTIER 1925 [24] (Obs. VII), une autre dans l'article de M. HARMER et K. E. HARRIS [83] (sujet J. V.). Nous avons observé nous-mêmes deux fois ce type d'action et il nous paraît important de noter que chaque fois, une bradypnée nette a été constatée.

B. Hypertension post-histaminique tardive. — *Notions expérimentales.* — Les expériences sur l'animal ont déjà démontré l'existence de cette hypertension post-histaminique tardive que nous avons retrouvée chez l'homme. (DALE [37], SMITH¹, ELLIOTT [56], HOGBEN, SCHLAPP et MACDONALD [87]). Cette hypertension post-histaminique est déterminée par une sécrétion d'adrénaline, celle-ci est elle-même provoquée par un double mécanisme : action directe de l'histamine sur la médullo-surrénale (SZCZYGIELSKI [182] et excitation réflexe du splanchnique (ELLIOTT [56]).

DALE [37] admet que l'histamine joue un rôle physiologique dans l'adrénalino-sécrétion et que l'antagonisme entre les deux substances contribue à la régulation de la tension artérielle. Déjà cette hypothèse a suggéré quelques recherches cliniques : c'est ainsi que SERRA [169], constate que chez l'homme normal, l'injection intra-veineuse d'histamine engendre des phénomènes qu'il attribue à l'adrénalino-sécrétion des surrénales. Chez les malades atteints d'insuffisance surrénale, la chute tensionnelle est beaucoup plus importante, la réascension au contraire est plus tardive et plus longue. A l'opposé, nous formulons ici l'hypothèse que certains sujets répondent à l'histamine par une formation surabondante de substances adrénaliniques et nous croyons que les migraineux

1. Cité d'après Minz [143].

appartiennent à ce type physiologique, ainsi qu'une très faible minorité d'asthmatiques ; cependant nous ignorons s'il s'agit en effet de l'adrénaline des surrénales ou de la sympathine libérée par une excitation du sympathique.

Notions cliniques. — Chez l'homme il s'agit de même d'une hypertension totale : la différentielle ne change pas ou change peu. Ce type d'action de l'histamine semble plus rare que le précédent ; il est vrai que l'observation du sujet doit quelquefois être prolongée très longtemps pour qu'il soit possible de la noter.

Nous n'en trouvons pas mention dans la littérature. Nous-mêmes, chez les sujets non migraineux, nous ne l'avons observé qu'une fois. Cependant cette hypertension nous paraît avoir, au contraire de la première, une réelle importance physiopathologique.

b) L'hypertension anaphylactique.

S'il est exact que le migraineux réagit d'une manière atypique à l'histamine, notamment par une décharge exagérée d'adrénaline, si, d'autre part, les accidents sériques traduisent la formation de substances histaminiques, les accidents sériques des migraineux doivent être, au moins dans certains cas, atypiques et caractérisés, eux aussi, par une décharge d'adrénaline importante.

4. Accidents sériques chez un migraineux. Crise adrénalinique. — Nous avons été assez heureux pour trouver un cas d'accidents sériques chez un migraineux ; il s'agit d'un médecin qui nous a obligeamment communiqué son observation. Il souffre depuis l'âge de douze ans de crises de migraine ophtalmique légère, mais avec scotome net ; d'ailleurs la notion héréditaire est retrouvée : sa mère, en effet, présente également des accès typiques de migraine ophtalmique. Notons en outre des accidents d'intolérance médicamenteuse très violents, à l'iode par exemple, une sensibilité cutanée extrêmement vive (la réaction témoin d'une réaction de SCHICK donne par exemple un petit érythème desquamatif), enfin des sciatiques répétées. A l'âge de vingt-huit ans, ce migraineux reçoit une injection de 300 centimètres cubes de sérum antidiphthérique ; c'est la première fois qu'une injection de sérum lui est faite ; à l'endroit de la piqûre apparaît le jour même une petite

plaque urticarienne. Huit jours après survient une éruption urticarienne généralisée mais assez peu prurigineuse et d'assez courte durée ; elle a déjà disparu le surlendemain, lorsque brusquement, s'installe un état de malaise indéfinissable avec céphalée violente. Le faciès est pâle, le malade ressent comme un coup de bélier dans la poitrine à chaque contraction cardiaque. Le pouls s'est brusquement accéléré et atteint une fréquence de 120 à la minute, l'artère radiale est devenue hyperpulsatile, et la tension artérielle qui était normalement de 13-8, s'est élevée à 17-11. Enfin, pendant les quarante-huit heures que dure cet état extrêmement pénible, un véritable iléus paralytique total s'est installé, avec météorisme rapidement important, et rebelle aux thérapeutiques habituelles.

Au bout de deux jours tout cesse, et la tension revient à sa valeur initiale.

Il nous paraît difficile de ne pas rapporter à une substance agissant physiologiquement comme l'adrénaline chacun des symptômes de cette crise qui est d'une pureté presque expérimentale : la vaso-constriction périphérique, la force accrue des contractions cardiaques et l'accélération de leur rythme, l'hyperpulsatilité artérielle, l'hypertension à la fois diastolique et systolique, la paralysie du muscle intestinal enfin, tous ces tests physiologiques indiquent la présence d'une substance adrénalinique.

B. Anaphylaxie au vin chez un migraineux. Crise hypertensive. — Comme second exemple d'hypertension anaphylactique nous croyons pouvoir rappeler la remarquable observation publiée par MONIER-VINARD en 1934 [144] sous le titre « Observation d'un accès hypertensif d'origine toxique et considérations sur l'hypertension paroxystique pure ». Il s'agit d'un homme qui, depuis l'enfance, est sujet à des réactions vaso-motrices du visage à la moindre occasion et qui consulte à trente-neuf ans pour des digestions pénibles avec maux de tête à type migraineux. L'examen montre l'intégrité anatomique de tous les organes ; la tension artérielle est de 15 1/2-8 et le pouls bat à 80. Les années suivantes le malade est examiné trois fois : sa tension ne dépasse pas 16-9. A l'âge de quarante-cinq ans il présente deux grands accès hypertensifs, chaque fois après avoir bu une petite quantité de vin

généreux. L'un de ces accès a été provoqué et observé par l'auteur : le sujet, moins de cinq minutes après avoir bu un peu d'un vieux vin de Madère, est pris d'une crise d'une brusquerie violente et soudaine qui atteint dès son début sa plus grande intensité et qui est d'une relative brièveté. Son visage devenait d'un rouge cramoisi, baigné d'une abondante sueur. La respiration était un peu rapide, mais aisée. Le cœur battait avec violence. Pouls : 120. Tension artérielle : 27-14. Index oscillométrique : 8. Au bout d'une demi-heure environ le malaise se calme : la tension est alors à 18-9, le pouls à 90. La nuit fut parfaite. Aucun malaise digestif. Pouls : 80, tension artérielle 16 1/2-9 1/2. Quelques jours après 13-8 1/2. Nous retrouvons ici l'hypotension post-paroxystique avec réduction de la différentielle comme chez l'un de nos migraineux. A ce moment : urée : 0,40 g. B.-W. négatif.

Pendant les sept ans qui suivent ces deux accès hypertensifs le malade est régulièrement suivi ; il ne présente plus de crise semblable. La tension artérielle oscille entre 14-8 et 16-8 1/2.

Il est important de remarquer l'efficacité d'une médication désensibilisante (peptonothérapie) jointe à l'abstention momentanée de toute boisson alcoolisée.

On pourrait, conclut l'auteur, « être incité à apparenter cette crise vaso-motrice avec un accès migraineux dont il serait pathogéniquement un équivalent ». C'est l'hypothèse que nous formulons. En effet, la brusquerie de cette crise, sa disparition rapide, l'innocuité du même vin chez les autres convives ne paraissent guère dans la note d'une intoxication ; par ailleurs, il est inutile de rappeler l'existence d'une anaphylaxie au vin : les crises d'urticaire après ingestion de vin sont en effet trop classiques (SPILLMANN et LAVERGNE [175]).

C. Accidents sériques chez un migraineux. Hypertension. Hémiplégie définitive. — Ce malade M. M..., 45 ans, que nous avons suivi, en juillet 1935, dans le service de notre Maître le Professeur Léon BINET, était atteint depuis l'âge de 29 ans, de céphalées unilatérales, survenant le matin au réveil et s'accompagnant de nausées. A l'âge de 43 ans, il est pris un matin d'une céphalée particulièrement violente, totale, à prédominance droite. Le médecin appelé à son chevet constate que la tension artérielle est à 22-12,

mais ne peut déceler aucun signe d'atteinte cardiaque, ni rénale. Normalement la tension est à 15-10.

L'année suivante, le 16 juin 1935, il subit une injection de sérum antitétanique ; trois ans auparavant, il avait déjà reçu une semblable injection sans incident. Le 23 juin une plaque urticarienne apparaît au point de piqûre. L'urticaire se généralise dans la nuit ; le lendemain matin la tension artérielle est de 16-10. Le soir de ce jour, 24 juin, vers 19 heures il reçoit une injection intraveineuse de chlorure de calcium. Quelques minutes après, dit-il, le malade voit disparaître brusquement l'urticaire, puis ressent un malaise général avec céphalée violente, il perçoit enfin des fourmillements dans toute la moitié droite du corps et assiste à la constitution d'une hémiplegie. Il entre le 1^{er} juillet seulement à l'Hôpital Necker : sa tension artérielle est alors de 25-15. Il existe une hémiplegie droite de type capsulaire moyen qui laissera des séquelles définitives ; le liquide céphalo-rachidien est normal ; il n'y a pas de lésion cardiaque ; l'urée sanguine est à 0,65 g., elle descendra à 0,50 g. ; les urines, non albumineuses, contiennent quelques cylindres hyalins qui disparaîtront rapidement. Il n'y a aucun signe de syphilis ; la réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, la réaction au benjoin colloïdal est normale dans ce dernier. Le 3 juillet un examen ophtalmologique complet ne montre aucune anomalie : le fond d'œil est normal. La tension rétinienne, égale des deux côtés, est en accord avec la tension générale. Celle-ci est d'ailleurs revenue à 16-9 le 6 juillet ; mais le lendemain matin, le malade se réveille avec une céphalée frontale gauche extrêmement violente, exacerbée par la lumière et les mouvements des yeux, et aussi par les efforts de nausées qui secouent le malade. La tension est remontée à 20-13.

Cette observation est évidemment moins démonstrative que les deux premières : quel a été le rôle de l'injection de chlorure de calcium dans l'apparition de l'hémiplegie ? Quelle a été l'évolution de la tension artérielle entre la constitution de cette hémiplegie et l'entrée du malade à l'hôpital ? Peut-être faut-il se borner à conclure que les accidents sériques ne doivent pas être traités trop énergiquement chez les migraineux.

Par ailleurs, cette observation pose la question du rôle de l'hypertension anaphylactique dans certains accidents nerveux cen-

traux à début brusque. Nous ne pouvons que renvoyer, au sujet de ces accidents, au travail si complet de notre ancien collègue et ami P. de FONT-RÉAULX [65], où l'on trouvera le résumé et la référence des observations de : OSLER (1904), KENNEDY (1926 et 1929), CHARLEUX (1932), MORICHAU-BEAUCHANT (1932), TZANCK, SCHIFF et M^{lle} ABADI (1934).

c) Les poussées hypertensives essentielles des sujets jeunes.

Plus généralement, certaines poussées hypertensives qui peuvent s'observer, sans hypertension permanente, au moins au début, chez des sujets jeunes, non syphilitiques et paraissant dépourvus de toute lésion cardiaque ou rénale, comme d'ailleurs de toute autre lésion viscérale, nous paraissent de même nature que l'hypertension post-histaminique tardive. Nous avons pu observer deux sujets atteints de telles poussées hypertensives : l'un avait présenté jusqu'à l'âge de trente ans des accès de migraine typique qui furent remplacés ensuite par des éruptions urticariennes généralisées apparaissant tous les mois environ.

Chez l'autre les poussées hypertensives sont découvertes à l'âge de trente ans à l'occasion de céphalées nocturnes, sans caractère migraineux ; mais deux ans auparavant il a présenté un scotome scintillant central d'une durée de trois quarts d'heure environ, et son frère est sujet à des crises de migraine typiques très fréquentes et à des poussées d'urticaire très étendues.

Nous ne pouvons donner ici ces observations sans nous écarter de notre sujet. Remarquons simplement que là encore ces hypertension, analogues à celles que nous avons observées au cours des accès de migraine, peuvent survenir, en dehors de tout accès douloureux, sur un terrain migraineux, et souvent sans aucune cause occasionnelle, cliniquement décelable.

L'observation de TRÉMOLIÈRES et VÉRAN [187] mériterait d'être rapportée ici ; elle éclairerait le mécanisme de ces poussées hypertensives.

Conclusions.

Voici donc cinq cas d'hypertension paroxystique observés chez des sujets de vingt-huit à quarante-cinq ans dont quatre sont mi-

graineux et l'un frère de migraineux. Deux fois la cause de la poussée hypertensive reste méconnue. Trois fois elle a pour origine un accident anaphylactique.

Nous nous gardons bien de généraliser ces quelques observations qui se trouvent remarquablement en accord avec les hypothèses précédemment formulées : d'autres migraineux font sans doute des accidents sériques typiques et d'autres peut-être présentent au contraire un collapsus, semblable à celui que nous avons observé sur ce terrain à la suite d'une injection d'histamine.

Nous concluons simplement ici qu'en dehors même des accès douloureux, le terrain migraineux se reconnaît encore à son type physiologique ; ou plus correctement qu'il existe un type physiologique plus général qui comprend le type migraineux.

D'autre part, une forme clinique d'hypertension paroxystique se trouve individualisée : son étiologie est définie par l'agent pathogène et le terrain. Celui-là peut être représenté par des substances histaminiques quelle que soit leur source (anaphylaxie, intoxication, injection expérimentale) ; celui-ci est défini soit par une grande sensibilité à l'adrénaline, soit par la facilité avec laquelle sont déclenchées des décharges d'adrénaline (ou de sympathine), en dehors, semble-t-il, de tout adénome médullaire surrénal : il englobe notamment le terrain migraineux. Cliniquement, il s'agit de sujets de vingt-cinq à quarante-cinq ans, non tarés, sans hypertension permanente, importante, du moins au début de l'évolution.

Sur nos cinq cas nous avons vu survenir à l'occasion d'une poussée hypertensive : une fois une hémiplégie, une autre fois une hémoptysie, le malade ne présentant aucun signe clinique ni radiologique de lésion pulmonaire ou laryngée. Nous croyons que certains accidents vasculo-sanguins des sujets jeunes doivent être rapportés à la même étiologie : tels que certains scotomes et certaines surdités labyrinthiques définitifs, certaines hémorragies méningées... Quel est l'avenir de ces malades ? La répétition des décharges adrénaliniques ne va-t-elle pas créer par elle-même un état d'artériosclérose comme on l'observe expérimentalement chez le lapin ? Le fait est probable, mais nos recherches ne nous permettent pas de le dire.

VIII

PATHOGÉNIE

A l'exclusion de toute considération sérologique sur le mécanisme même de la sensibilisation anaphylactique et de la réaction antigène-anticorps, il convient d'examiner ici de quelle manière cette réaction détermine la formation de substances histaminiques.

a) FACTEUR CELLULAIRE

a) Lieu de formation des substances histaminiques.

1° Lorsque l'étude pharmacologique de l'histamine fut établie par DALE et LAIDLAW en 1910 [38] et que l'analogie apparut aussitôt entre le choc anaphylactique et le choc histaminique, on admettait qu'une « anaphylatoxine » était formée dans le sang par la rencontre de l'anticorps anaphylactique avec l'antigène correspondant. On n'était donc pas loin de penser que cette anaphylatoxine et l'histamine possédaient des propriétés semblables.

2° Bientôt il fut nécessaire de recourir à une théorie cellulaire de l'anaphylaxie : la réaction antigène-anticorps se trouvant ainsi reportée à l'intérieur même des cellules : celles du muscle lisse chez le cobaye, par exemple, ou cellules hépatiques du chien ; et DALE montrait alors qu'il était possible que l'histamine prit naissance à l'intérieur des cellules au cours de la réaction anaphylactique.

b) Nature de la réaction

qui donne naissance aux substances histaminiques.

1° ARONSON, en 1912 [3], suppose que l'histamine se forme à partir de l'antigène grâce à deux réactions chimiques successives :

l'antigène est d'abord hydrolysé en ses divers constituants, puis l'histidine, qui se trouve parmi eux, est décarboxylée.

2° La même année, FRIEDBERGER et LANGER [67] ne peuvent reproduire les expériences sur lesquelles ARONSON s'appuyait. D'ailleurs FRIEDBERGER [66] montre, en déclanchant un choc anaphylactique avec une très faible quantité d'antigène, que la substance injectée ne contient pas une proportion suffisante d'histamine pour justifier les symptômes de choc observé. C'est une démonstration reprise par DOERR en 1922 [46] puis par SCHILD en 1936 [164].

3° Il est donc naturel d'admettre que, sous l'influence des modifications cytoplasmiques déterminées par la réaction antigène-anticorps, les cellules mettent en liberté des substances histaminiques préformées.

c) La question du stockage des substances histaminiques dans le cours de la sensibilisation.

WATANABE [204] mesure l'activité histaminique du tissu pulmonaire chez le cobaye : normalement cette activité est équivalente à 0,022 mg. d'histamine par gramme d'organe, en moyenne. Douze jours après une injection de sérum de cheval, la même moyenne sur six cobayes s'élève à 0,080 mg. ; elle tombe à 0,003 mg. dans les vingt-quatre heures qui suivent le choc. Le même auteur observe des variations de même sens mais de moindre amplitude sur le foie du chien.

Critique de l'hypothèse de Watanabe. — a) Cette théorie du stockage de substances histaminiques rencontre tout d'abord certaines objections *a priori* :

1° Est-il possible de choisir comme témoins des animaux qui ne sont certainement pas en état de sensibilisation ? Il paraît *a priori* très vraisemblable qu'au cours du jeu normal des fonctions physiologiques (respiration, digestion...) un animal quelconque se sensibilise à de nombreuses substances ; mais ces sensibilisations restent latentes.

2° Comment l'hypothèse d'un stockage se concilie-t-elle avec le phénomène de l'anaphylaxie passive où quelques heures au plus,

après l'injection, l'animal est prêt à faire un choc aussi sévère que le témoin activement sensibilisé ?

3° Enfin, l'expérience de l'anaphylaxie *in vitro* exclue tout stockage : Richet en effet, mélange *in vitro* antigène et anticorps et détermine un choc immédiat par l'injection de ce liquide. Mais il est juste de remarquer que ce choc ne relève sans doute pas de la réaction antigène-anticorps, mais peut-être de l'action des précipitines.

b) Or, les recherches de WATANABE justifient certaines critiques : un seul test est utilisé, et surtout l'auteur ne s'est peut-être pas suffisamment défini des variations individuelles qui sont très grandes d'un animal à l'autre en dehors de toute sensibilisation (de 1 à 12).

c) Aucune autre expérience que celles de WATANABE ne paraît étayer l'hypothèse d'un stockage. En effet, dès 1928, avant les recherches de WATANABE, RIGLER [159] soumettant déjà cette même hypothèse au contrôle expérimental, avait montré que les poumons et le foie du cobaye en état de sensibilisation ne contiennent pas plus de substances histaminiques que les témoins. Depuis les recherches de WATANABE, les expériences de contrôle de BARTOSCH, W. FELDBERG et NAGEL [13] se sont montrées négatives : ces auteurs faisaient leurs recherches sur des poumons isolés, artificiellement ventilés, et perfusés par une solution de Tyrode : le choc anaphylactique est déclenché par l'addition de l'antigène au liquide de perfusion. Un contrôle plus minutieux des recherches de WATANABE est effectué en 1935 par DALY, PEAT et SCHILD [42]. Ces auteurs opèrent sur des lots de 2 à 6 cobayes pour extraire, selon trois techniques différentes, les substances histaminiques qu'ils éprouvent ensuite sur la tension artérielle du chat soumis à l'atropine. Aucune augmentation ne peut être constatée dix ou douze jours après l'injection sensibilisante ; quant à la diminution après le choc, elle paraît insignifiante et de même ordre ou même inférieure aux variations individuelles. En conclusion, il semble donc bien que l'injection sensibilisante, qui provoque la genèse de l'anticorps anaphylactique, ne détermine par contre aucun stockage de substances histaminiques.

d) Rôle des diastases tissulaires.

L'étude de certaines diastases tissulaires permettra peut-être d'expliquer la formation des substances histaminiques au cours du choc anaphylactique. Dès 1923, PETERSEN et LEVINSON [152] étudiant le plasma sanguin et la lymphe du canal thoracique chez le chien au cours du choc anaphylactique, constatent l'augmentation des produits de désintégration des protides : ils pensent que des enzymes protéolytiques sont responsables de cette désintégration, et ils rapprochent cette hypothèse des travaux de MANWARING de la même époque, par lesquels cet auteur montrait l'apparition d'une substance histaminique au cours du choc anaphylactique du chien.

D'autre part, P. HOLTZ [88] a montré comment, *in vitro*, des extraits de foie et de reins de cobaye et de lapin pouvaient former de l'histamine à partir de l'histidine, vraisemblablement par l'action d'une diastase.

F. MAIGNON [126] et [127], à un autre point de vue, décrit deux ferments anaphylactiques : l'un transmet la sensibilisation d'un animal à un autre, l'autre ; à un rôle protecteur et rendrait compte de l'incubation anaphylactique.

Les conditions de Ph et de Rh interviennent dans la formation de l'histamine par les tissus.

b) FACTEUR NERVEUX

Nous ne pouvons, sans dépasser le sujet, nous étendre ici, sur les nombreuses recherches, et particulièrement celles de notre Maître le Dr TINEL [71], en collaboration avec SANTENOISE et GARRELON, sur le rôle du sympathique et du parasympathique dans le choc anaphylactique et ses manifestations cliniques : nous devons nous borner au rôle du système nerveux dans la formation de substances histaminiques au cours de la réaction anaphylactique.

a) La notion de l'histaminergie-Ungar (1935).

Il est naturel de chercher si le système nerveux intervient dans la libération des substances histaminiques au cours du choc anaphylactique ; il est établi, en effet (UNGAR [188] [189] [190], que

l'excitation de certaines fibres nerveuses passant par les racines postérieures détermine la libération d'une substance qui excite la sécrétion gastrique du chien, même après une injection d'atropine. Cet effet, attribué à une substance histaminique, dont la nature chimique ne peut être actuellement précisée, est obtenu par l'excitation des fibres dites antidromiques, dont BAYLISS donna la première étude complète. Cette notion d'histaminergie est successivement appliquée à la vaso-dilatation antidromique des viscères appartenant au territoire du splanchnique du poumon, de la glande sous-maxillaire (UNGAR et PARROT [191]). Elle est étendue aux phénomènes de réflexe d'axone vaso-dilatateur (TINEL et UNGAR [184]).

c) Le rôle du système nerveux dans l'anaphylaxie locale.

1. Rôle d'un neurone périphérique.

L'anaphylaxie locale. — Dès 1927, KLINGE [104] compare chez le lapin la réaction hyperergique sur une oreille énervée et sur l'oreille normale : il ne constate aucune différence notable.

En 1935, WYROPAJEW [207] publie une étude très complète sur l'anaphylaxie locale des tissus énervés. Cet auteur, chez le lapin, sectionne d'un côté le crural et les racines du sciatique, il détruit par le formol les nerfs qui cheminent dans l'adventice de la fémorale, puis il fait l'injection déchaînante dans la peau, sur les deux pattes postérieures et compare l'aspect histologique des lésions. Dans les cinq jours qui suivent la section des nerfs, avant la dégénérescence du bout périphérique par conséquent, l'inflammation hyperergique de la peau se développe aussi bien que sur les tissus normaux. Mais, si l'injection seconde est pratiquée entre le dixième et le trentième jour qui suivent la section des nerfs, c'est-à-dire à un stade où la dégénérescence des bouts périphériques peut être complète, il arrive que l'inflammation hyperergique de la peau ne se développe pas : la réaction inflammatoire déterminée par l'anaphylaxie locale, se rapproche alors, par ses caractères histologiques, du type normergique. Ainsi, la simple section sans dégénérescence qui n'a d'autre effet que de séparer la périphérie des centres nerveux, ne diminue pas la réaction cutanée ; tout au

contraire, WYROPAJEW observe quelquefois, qu'elle est alors accrue. La destruction des éléments nerveux périphériques est nécessaire pour que le caractère hyperergique de la réaction disparaisse. C'est donc la portion périphérique de l'axone exclusivement, qui joue un rôle dans ce caractère hyperergique.

Puis LASOWSKY, WYROPAJEW et JURMANN [112], réalisant la contre-expérience, stimulent électriquement le sciatique pendant quinze à vingt minutes, immédiatement après une injection déchaînant dans la peau, ou au cours de l'heure suivante ; et ils constatent un renforcement de l'inflammation hyperergique.

La même année, KAISERLING et MATHIES [95] étudient chez le lapin la réaction anaphylactique du rein par injection d'un antigène dans l'artère rénale et ils constatent que l'énervation de l'organe ne supprime pas la réaction hyperergique. Mais leurs expériences ne comportent pas une survie de plus de quatre jours et ne peuvent donc apporter aucun renseignement sur le rôle du réflexe d'axone : la dégénérescence, en effet, n'a pas eu le temps de s'achever.

Tout récemment LASOWSKY et WYROPAJEW [113] reprennent les expériences d'anaphylaxie locale du tissu musculaire : ils confirment que la dégénérescence des nerfs supprime le caractère allergique des lésions et ils montrent que cette modification n'est pas simplement en rapport avec l'atrophie musculaire, car l'atrophie obtenue par section des tendons ne modifie pas le caractère hyperergique des lésions anaphylactiques.

La triple réaction de Lewis et le réflexe d'axone vaso-dilatateur. — La réaction anaphylactique de la peau réalise la triple réaction de LEWIS au même titre, d'ailleurs, qu'une agression cutanée adéquate : la question de cette réaction est donc liée au problème plus général de l'inflammation. Cette réaction, on le sait, comporte trois éléments : rougeur locale, puis papule et érythème environnant. Ce dernier est déterminé par un réflexe d'axone.

Or, l'existence du réflexe d'axone vaso-dilatateur semble bien indiquer que ce sont les *fibres antidromiques* qui interviennent dans le mécanisme de l'érythème environnant. Mais, l'accord n'est point fait sur la nature de ces fibres et chaque auteur, selon ses hypothèses à ce sujet, sera amené à concevoir différemment le réflexe d'axone vaso-dilatateur.

Quelques auteurs (KEN KURE [109]) pensent qu'il s'agit de fibres

particulières qui n'ont d'activité fonctionnelle que dans le sens centrifuge et qui sont exclusivement vaso-motrices. En accord avec cette conception que nous exposons la première pour la clarté du sujet, nous admettons que les deux rameaux empruntés par le réflexe d'axone vaso-dilatateur seraient identiques et que, tous deux histaminergiques, ils se termineraient sur les fibres lisses des vaisseaux. L'excitation directe de l'un quelconque de ces rameaux serait le point de départ du réflexe d'axone vaso-dilatateur et celui-ci apparaît alors semblable au réflexe d'axone moteur tel qu'il est mis en jeu dans l'expérience de KÜHNE. Dans ses rapports avec les centres, la fibre dite antidromique serait uniquement centrifuge, conformément à l'hypothèse de la polarité des synapses.

La plupart des auteurs, identifient ces fibres antidromiques, à la suite d'ailleurs de BAYLISS et de LANGLEY avec telle ou telle voie de la sensibilité ; dans ces hypothèses la même fibre à la fois centrifuge et centripète est douée de deux fonctions ; elle se bifurque donc à la périphérie en un rameau sensitif et un rameau moteur qui sont distincts par leurs rapports histologiques et par les substances chimiques qui les excitent ou qu'ils libèrent.

a) LEWIS identifie ainsi les fibres dites antidromiques aux fibres d'une sensibilité prurigineuse spéciale [116]. Il est amené à justifier la triple réaction par le schéma suivant : 1° la substance H serait libérée à l'extrémité de ces fibres sensitives ; 2° cette même substance excite alors la terminaison de ces fibres et met en jeu le réflexe d'axone ; 3° aucune hypothèse n'est formulée quant à la nature de l'intermédiaire chimique responsable de cette vaso-dilatation réflexe.

b) KROGH identifie les fibres dites antidromiques aux fibres de la sensibilité douloureuse [108]. Pour lui, la triple réaction s'explique alors de la manière suivante : l'excitation douloureuse est le point de départ du réflexe d'axone, celui-ci aboutit à une branche motrice qui libère la substance H et cette dernière agit sur la fibre lisse.

c) DALE suppose que la substance H est d'abord libérée par le seul traumatisme cellulaire. Cette substance excite la branche sensitive des fibres antidromiques, et détermine par réflexe d'axone la libération du médiateur cholinergique par la fibre motrice.

d) UNGAR [190] tend à identifier les fibres dites antidromiques

aux fibres de la sensibilité vasculaire. Le schéma du réflexe d'axone devient alors le suivant : le rameau sensitif prend naissance dans l'endothélium vasculaire, le rameau moteur commande la fibre lisse par un médiateur chimique qui serait peut-être la substance H ou peut-être la sympathine I.

2. Rôle d'un neurone central.

I. Les urticaires chez les hémiplegiques.

A. *Cas d'une hémiplegie ancienne.* — FÉRÉ (1902 [60]) rapporte l'observation suivante : un homme de 27 ans présentant les séquelles d'une hémiplegie gauche infantile avec chorée-athétose et crises d'épilepsie partielle, mais sans trouble du développement physique, subit une intoxication alimentaire ; il fait un accès de convulsions, suivi d'une paralysie gauche qui se dissipe au bout d'une demi-heure. A ce moment apparaît « une éruption ortiée, confluente, généralisée, n'épargnant que le côté gauche de la face, le membre supérieur gauche et la moitié gauche du thorax ». Déjà, à l'occasion de deux autres intoxications alimentaires, le malade aurait présenté, chaque fois, une éruption d'urticaire de même topographie.

Voici donc une éruption ortiée, d'origine alimentaire, qui, pendant quatre jours va subir des poussées successives très intenses pour ne disparaître qu'au bout de neuf jours et qui, pendant ce temps, respecte du côté de l'ancienne hémiplegie, toute la partie supérieure du corps.

B. *Cas d'une hémiplegie récente.* — LERMOYEZ et ALAJOUANINE en 1923 [115] relatent l'observation suivante : Le 11 mai 1922, M^{me} H..., âgée de 62 ans, est atteinte d'une hémiplegie droite survenant sans ictus, témoin, semble-t-il, d'un foyer de ramollissement profond situé au voisinage des noyaux gris centraux avec atteinte possible du thalamus. Il y a anesthésie les premiers jours, puis hypoesthésie à la fois superficielle et profonde. A la fin du mois de juillet, la malade ressentit après avoir mangé du poisson des démangeaisons au bras droit et à la cuisse droite. Dans la nuit, elle vit apparaître sur ces régions, une éruption urticarienne typique qui s'étendit bientôt à tout le côté paralysé ; le lendemain, l'éruption est d'une intensité telle qu'elle réalise un véritable œdème

de QUINCKE sur la main et l'avant-bras. Or, cette éruption qui dura deux jours, resta strictement localisée au côté paralysé, respectant le côté valide.

Les auteurs, cherchant à reproduire le phénomène, injectent 5 centimètres cubes de sérum de cheval à la partie supérieure de la face externe de la cuisse paralysée. Le septième jour, survint de ce côté une éruption urticarienne, qui s'étendit du genou aux lombes ; du côté sain il n'y eut pas trace d'éruption.

A nouveau, quinze jours plus tard, les auteurs injectent cette fois du côté sain, 5 centimètres cubes de sérum. Dès l'après-midi, du côté paralysé, à la cuisse et au flanc, apparaissent de violentes démangeaisons. Le soir, alors que du côté de l'injection aucune éruption n'existait, une éruption urticarienne s'étendait du côté paralysé sur le même territoire que la première fois.

Deux fois encore, l'expérience est reprise et donne des résultats semblables.

Ainsi, cette malade, que les auteurs ont examiné au cours des quatre mois qui ont suivi l'installation de l'hémiplégie, n'a présenté à la suite de légers chocs anaphylactiques aucune éruption du côté normal, alors que sur le côté hémiplégié apparaissait régulièrement une urticaire typique. Est-ce que cette facilité à réaliser une éruption urticarienne est imputable au syndrome sympathique dont les auteurs donnent l'étude détaillée (abolition du réflexe pilo-moteur, augmentation de la sudation, abaissement de la tension systolique...)?

II. *La triple réaction de Lewis chez les hémiplégiques.*

Anisi : urticaire du côté hémiplégié chez une malade récemment paralysée ; urticaire respectant le côté atteint dans un cas de paralysie ancienne.

Nous nous sommes demandés si le fait était général, et nous avons étudié comparativement des deux côtés la triple réaction de LEWIS chez divers hémiplégiques anciens et récents ; la technique adoptée est très simple : 0,05 cm³ d'eau distillée est injectée dans le derme sur la région thoracique antérieure, en deux points symétriques situés à quelque distance de la ligne médiane ; les deux réactions sont ensuite comparées dans leur intensité et leur durée. La réaction à l'histamine était étudiée en même temps. Sans tirer encore de conclusions de ces recherches en cours, notons que les hémiplégiques anciens présentent du côté atteint, une triple

réaction plus réduite, surtout quant à l'érythème réflexe, et moins durable ; par contre, quelques heures après une hémiplégie survenue chez une femme atteinte de rétrécissement mitral, nous avons noté du côté hémiplégié une triple réaction nettement plus vive et plus durable.

Conclusion. — Les troubles végétatifs unilatéraux des hémiplegiques sont très anciennement connus (MORGAGNI, LÉPINE, LORAIN...) et l'on sait qu'à l'élévation de la température locale et à l'augmentation de la force du pouls de l'hémiplegie récente s'opposent des signes inverses dans l'hémiplegie ancienne. Mais il est possible de se demander si une atteinte sympathique centrale suffit à empêcher ou à faciliter, selon l'ancienneté de la lésion, l'apparition d'une urticaire anaphylactique ; nous pensons que l'atteinte d'un neurone central dans le système dit antidromique rendrait compte plus aisément du phénomène.

b) Le rôle du système nerveux dans l'anaphylaxie générale.

Il est naturel de penser que dans l'anaphylaxie générale, l'ensemble des tissus qui libèrent des substances histaminiques, se comporte comme le fait chacun d'eux dans l'anaphylaxie locale et, qu'il existe de même un contrôle nerveux.

Or, depuis longtemps GLEY et PACHON [76] avaient montré que l'anesthésie des ganglions coeliaques chez le chien supprime le choc peptonique.

Dans des recherches en cours avec UNGAR, nous étudions l'effet de la dégénérescence des nerfs hépatiques sur le choc anaphylactique.

c) FACTEUR CIRCULATOIRE

Le facteur circulatoire n'intervient que pour modifier les conditions de milieu. Rappelons que l'arrêt de la circulation supprime l'apparition de la papule de la triple réaction (LEWIS et GRANT 1924 [118]). Il suffit d'une pression de 30 à 50 millimètres de mercure exercée pendant quatre minutes.

La simple congestion veineuse réduit la taille de la papule.

Pendant l'arrêt circulatoire, l'histamine diffuse très lentement, elle n'est pas détruite immédiatement ; de sorte que l'érythème réflexe apparaît encore dix minutes après une injection d'histamine si la compression est levée.

CONCLUSION

Ainsi deux facteurs efficients nous paraissent nécessaires pour rendre compte de la libération des substances histaminiques au cours des manifestations de l'anaphylaxie : un facteur cellulaire, un facteur nerveux.

Cette double hypothèse rend compte des expériences de dégénérescence nerveuse où l'on voit disparaître l'érythème réflexe et s'atténuer la réaction locale (LEWIS). Elle s'applique en général aux phénomènes d'anaphylaxie locale (WYROPAJEW) : sur la peau dont les nerfs ont dégénéré, la lésion anaphylactique est une lésion inflammatoire normale que suffit à justifier le facteur cellulaire ; sur la peau normalement innervée, la lésion anaphylactique est hyperergique : l'appoint supplémentaire des substances histaminiques d'origine nerveuse rend compte, sans doute, de cet aspect histologique.

Le facteur cellulaire et le facteur nerveux, agissent vraisemblablement par le même intermédiaire chimique, et les différences observées entre l'érythème et la papule, entre l'inflammation normergique et l'inflammation hyperergique, répondent très vraisemblablement à de simples différences dans la concentration d'une même substance histaminique.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Notre sujet ne comporte pas la thérapeutique de l'anaphylaxie en général ; mais il ne se limite pas non plus au traitement de l'anaphylaxie par l'histamine. Il s'agit d'examiner comment la théorie histaminique de l'anaphylaxie peut justifier certaines thérapeutiques.

C'est un problème extrêmement vaste dont l'étude sera seulement ébauchée ici. Il convient d'ailleurs d'être prudent sur un tel sujet en raison de la classique « fantaisie thérapeutique » du terrain migraineux ou asthmatique : telle médication, agissant chez un malade est inefficace chez l'autre ; chez le même sujet, l'activité thérapeutique d'une médication varie souvent selon le moment ; et tel procédé, inefficace par lui-même, guérit une crise d'asthme ou soulage une migraine. Le facteur humain, la pratique psychologique des malades est souvent ici une ressource thérapeutique plus efficace que l'acquisition expérimentale la mieux établie.

Ces réserves très importantes étant formulées, il est possible de se proposer schématiquement trois indications thérapeutiques :

A. Entraver la libération des substances histaminiques :

Soit en épuisant au préalable la réserve cellulaire (les chocs) ;

Soit en modifiant le mécanisme de la libération (les anesthésiques, l'acide ascorbique, l'élévation de la température).

B. Supprimer les substances histaminiques si leur libération est accomplie :

Soit en les faisant entrer dans une combinaison chimique physiologiquement inactive (grâce à l'aldéhyde formique) ;

Soit en les détruisant (par l'histaminase).

C. Modifier la réaction de l'organisme, si les substances histaminiques n'ont pu être détruites :

Soit par un agent pharmacodynamique (l'adrénaline);

Soit par l'accoutumance à l'histamine.

a) Entraver la libération des substances histaminiques.

I. Épuisement préalable des substances histaminiques. -

Un choc anaphylactique est suivi d'une période réfractaire. Tout se passe comme si, pendant cette période, les substances histaminiques mobilisables se trouvaient épuisées ; ainsi dans cette période, en général, le choc peptonique est également atténué ou supprimé ; et cette immunité est croisée. Or, il n'est pas nécessaire que le premier choc soit violent, ni même cliniquement perceptible. D'où le principe de la skeptophylaxie de BESREDKA, de la peptonothérapie de PAGNIEZ et PASTEUR-VALLERY-RADOT. D'autres méthodes de choc paraissent utiliser le même mécanisme. Elles sont trop classiques pour être détaillées ici.

Certaines critiques adressées à la peptonothérapie (LARSEN, HAIGH, ALEXANDER et PADDOCK) [111] paraissent dénuées de tout fondement. L'injection intraveineuse est évidemment proscrite.

La protection est d'abord transitoire, mais la répétition des chocs peut créer une certaine accoutumance.

II. Les anesthésiques. — C'est une anesthésie locale et non tronculaire qu'il faut réaliser.

Déjà le traitement de l'asthme par l'inhalation de quelques bouffées de chloroforme était recommandé par TROUSSEAU.

Ce principe thérapeutique pourrait être également appliqué à l'urticaire, mais il est bien difficile en pratique d'obtenir une bonne anesthésie cutanée de quelque durée. Il semble plus indiqué peut-être pour l'atteinte des muqueuses. Les manifestations locales digestives de l'anaphylaxie (gastrite œdémateuse de CHEVALLIER) constituerait peut-être l'indication de choix de cette méthode ; déjà l'anesthésie locale de l'estomac vient d'être utilisée avec succès contre l'ulcère gastrique (BAYER) [14] : cet auteur emploie une solution anesthésique étendue qu'il fait avaler au malade ; il serait peut-être intéressant également d'essayer cette méthode

thérapeutique sur certaines côlites (côlite muco-membraneuse, recto-côlite hémorragique) en utilisant des solutions anes^thésiques diluées en lavements à garder.

Enfin il convient de rappeler dans ce paragraphe l'action remarquable, et d'ailleurs mal élucidée, du gardénal sur certaines urticaires.

III. L'acide ascorbique. — Nous avons montré avec UNGAR et A. LEVILLAIN [195] que l'acide ascorbique empêche la libération des substances histaminiques dans l'anaphylaxie des organes isolés du cobaye. G. et A. UNGAR ont constaté depuis que l'acide ascorbique entrave également la libération de substances histaminiques par l'excitation des nerfs antidromiques chez le chien.

Cette action de l'acide ascorbique explique très vraisemblablement certaines propriétés thérapeutiques de cette vitamine. Déjà son action préventive sur les accidents d'intolérance aux arsénobenzènes est bien connue (DAÏNOW [35]) ; expérimentalement, la carence en vitamine C, rend le cobaye hypersensible aux arsénobenzènes (SULZBERGER et OSER [181]) ; A. EPSTEIN [57] a employé la vitamine C dans le traitement de l'asthme bronchique, VAUTHEY dans le traitement des intolérances aux médicaments chimiques, et Lemke dans la prévention des exanthèmes sériques.

IV. Les variations de température. — Les recherches de PASTEUR-VALLÉRY-RADOT [199] sur le lapin ont montré que sur l'animal entier l'hypothermie supprimait le choc, et qu'une hyperthermie de 3 ou 4° C le rendait plus rare. Plus récemment M. BURNSTEIN [26] constate le même fait pour le choc anaphylactique du chien soumis à l'action des ondes courtes ; dans les mêmes conditions le choc histaminique n'est pas supprimé. Tout se passe comme si la variation de température, de même que l'acide ascorbique, agissait en empêchant la libération des substances histaminiques.

On connaît les recherches de PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, MAURIC et M^{me} A. HUGO sur la thérapeutique par l'hyperthermie des manifestations cliniques de l'anaphylaxie [198].

b) Supprimer les substances histaminiques.

I. Formation d'un composé inactif à partir des substances histaminiques. — L'aldéhyde formique se combine avec les amines en général pour former un composé dépourvu d'activité physiologique. Pour l'histamine et l'anaphylaxie cette étude a été faite sur les organes isolés du cobaye par KENDALL et ses collaborateurs [100], [101], [102], [103].

C'est évidemment encore un principe thérapeutique qui ne peut concerner que les manifestations locales de l'anaphylaxie. Avec UNGAR nous avons utilisé une pommade (lanoline-vaseline : parties égales) à 2 p. 100 d'aldéhyde formique pour la peau, à 0,5 p. 100 pour les muqueuses. Nous n'avons pas observé de résultats bien encourageants jusqu'ici.

II. L'histaminase. — Nous poursuivons des recherches sur l'histaminase, pour chercher notamment si cette diastase pourrait être utilisée en thérapeutique et dans quelles conditions. On sait que le poumon, les reins et le foie possèdent une activité histaminasique. KARADY [98] suppose que l'accoutumance à l'histamine par des injections répétées de ce corps témoignerait d'un accroissement de cette activité histaminasique. Dans les cas où il faut agir vite, ne serait-il pas intéressant de pouvoir introduire en nature l'histaminase dans l'organisme ? ¹ •

c) Modifier la réaction de l'organisme.

I. L'adrénaline. — L'adrénaline possède sur un grand nombre d'organes une action opposée à celle de l'histamine. Il n'est pas nécessaire d'insister ici sur l'action remarquable de l'adrénaline, aussi bien sur le choc histaminique que sur le choc anaphylactique.

II. Certains sympathicolitiques (933 F). — Certains sympathicolitiques et particulièrement les sympathicolitiques de synthèse, suppriment l'action de l'histamine sur les organes isolés, sans avoir par eux-même d'action sur ces organes, à la même concentration

1. Il existe actuellement dans le commerce une préparation d'histaminase, connue sous le nom de « Torantil ». Nous n'avons pas eu l'occasion de l'utiliser.

(UNGAR, PARROT et BOVET [194]). Mais ils ne paraissent pas agir sur l'organisme entier comme antidotes de l'histamine. Leur emploi thérapeutique dans l'anaphylaxie se trouve donc douteux, et sera de toutes façons limité à une thérapeutique locale.

III. **L'accoutumance à l'histamine.** — L'histamine détermine une accoutumance. Il existe d'abord une accoutumance locale : LEWIS et GRANT [118] ont montré en effet qu'une région de la peau soumise pendant quelque temps à l'action de l'histamine ne réagit plus à l'histamine : remarquons que certains aspects d'éruptions qui s'étendent en cocardes circonscrites s'expliquent remarquablement par cette accoutumance locale. Le phénomène de GADDUM [70] est aussi une accoutumance locale sur l'organe isolé. Mais c'est l'accoutumance générale qui est surtout intéressante. Le fait est constaté expérimentalement par EICHLER et KILIAN 1931 [54], sur le lapin : ils observent chez l'animal non anesthésié une élévation de la dose mortelle (150 mg. au lieu de 2 à 3 mg.) par la répétition des injections, et ils attribuent cette accoutumance à l'acidose qui apparaît simultanément. Ils constatent d'ailleurs qu'une acidose ou une alcalose artificiellement obtenue modifie l'action de l'histamine. Dans une seconde étude [55] les mêmes auteurs montrent que l'accoutumance n'apparaît pas en même temps pour tous les organes chez le lapin : les bronches s'accoutument plus vite que les vaisseaux pulmonaires et ceux-ci plus vite que les vaisseaux de la grande circulation. Ils notent que les bronches ainsi rendues insensibles à l'histamine ont également cessé de réagir à l'ésérine et à la pilocarpine. L'accoutumance à l'histamine est étudiée aussi par KARADY [98] sur le chat : l'auteur soumet les animaux à un traitement de une à deux semaines de trois injections sous-cutanées de 1 milligramme chacune, par jour : il constate une diminution très importante de la sensibilité à l'histamine. Il décrit en outre sous le nom de tachyphylaxie à l'histamine le phénomène suivant : au cours de la même expérience, si l'animal reçoit des doses successives d'histamine, l'action hypotensive de l'injection intraveineuse d'histamine diminue peu à peu pour disparaître complètement au bout de quelques minutes.

La thérapeutique des affections d'étiologie anaphylactique tire un excellent parti de cette accoutumance à l'histamine ; c'est à ce

phénomène en effet qu'il faut rattacher les résultats remarquables des traitements par l'histamine. Remarquons qu'il n'y a pas « désensibilisation » au sens propre du mot : ce n'est pas l'anaphylaxie qui est supprimée, mais ses manifestations cliniques. Nous ne pouvons que renvoyer au livre récent de FIESSINGER et GAJDOS [62] sur l'urticaire et l'histamine où l'on trouvera une bibliographie très complète de la question, ainsi qu'à la récente communication de A. LAMBLING [110].

*
* *

Deux points particuliers méritent d'être rappelés ici : l'indication des tonicardiaques. La contre-indication de l'adrénaline dans certains cas d'asthme.

d) Indication des tonicardiaques.

Nous avons précédemment insisté sur le cycle des substances histaminiques dans la petite circulation et le rôle du cœur comme générateur de ces substances. Leur formation s'accroît lorsque le cœur lutte contre un barrage artificiel ; elle diminue quand le cœur défaille (ANREP, BARSOUM et TALAAT [1]) et l'on entrevoit ici la pathogénie du syndrome asthme, qui, dans l'histoire de l'asystolie, survient précisément à la phase de lutte.

Mais, avant toute manifestation clinique appréciable d'insuffisance cardiaque, il peut y avoir déjà surproduction considérable de substances histaminiques par le cœur (CERQUA [28]) et les tonicardiaques réduisent alors cette production à un taux presque normal. Il y a donc là une source possible de substances histaminiques sur laquelle on peut agir très efficacement, et nous croyons qu'il faut essayer ce moyen toutes les fois que les thérapeutiques habituelles se sont montrées insuffisantes. Nous avons observé plusieurs cas d'asthme rebelles, apparemment essentiels, survenant chez des sujets jeunes, qui ont pu ainsi être améliorés.

e) Contre-indication de l'adrénaline chez certains asthmatiques.

Nous croyons que chez un petit nombre d'asthmatiques, la décharge de substances histaminiques, contemporaine de l'accès est

très précocement suivie d'une abondante sécrétion d'adrénaline : si, à ce moment, un apport supplémentaire de cette hormone est fourni à l'organisme, des accidents peuvent s'observer. Récemment encore, notre Maître JACQUELIN, notre collègue et ami SOULIGNAC [174] dans sa thèse, ont insisté sur cette contre-indication. Il s'agit évidemment d'un très petit nombre d'asthmatiques. Mais on peut se demander si, dans certains cas de crises d'asthme mortelles (LÉON [114]), l'injection d'adrénaline n'a pas joué un rôle néfaste. (Voir notamment l'observation d'ANTONIAZZI 1933.)

*
* *

Ainsi la théorie histaminique de l'anaphylaxie est capable de rendre compte de thérapeutiques éprouvées telles que la peptonothérapie, ou l'usage de l'adrénaline, elle peut aussi orienter vers de nouvelles possibilités (acide ascorbique, histaminase).

La thérapeutique par l'histamine elle-même est indiquée dans certains états anaphylactiques afin de créer l'accoutumance à ce corps.

Par contre, ne serait-ce pas porter préjudice aux quelques applications légitimes de l'histamine en thérapeutique telles que celle-ci, que de chercher à étendre exagérément ses indications ?

CONCLUSIONS

1^o L'injection d'histamine aux divers animaux de laboratoire reproduit la plupart des signes qui caractérisent pour chaque espèce le choc anaphylactique.

2^o Au cours du choc anaphylactique, il est possible chez les animaux de laboratoire de mettre en évidence, la présence dans la circulation d'une substance dont toutes les propriétés jusqu'ici connues sont des propriétés de l'histamine. Le foie chez le chien, le poumon chez le cobaye libèrent cette substance à une concentration particulièrement élevée. Nous avons pu constater le fait *in vitro* pour divers organes du cobaye.

Par contre, l'histamine ne peut provoquer, même indirectement, l'incoagulabilité du sang telle qu'elle apparaît au cours du choc anaphylactique du chien, même si cette substance est injectée, comme nous l'avons fait, par voie portale. Les antithrombines simultanément libérées par le foie, rendent compte de cette incoagulabilité transmissible.

3^o Chez l'homme, l'histamine introduite dans le derme réalise un élément urticarien typique. D'autre part, au cours des urticaires, il est possible de mettre en évidence dans la papule, et dans le sang, la présence d'une substance semblable à l'histamine.

Au cours de la maladie sérique, nous avons constaté une élévation de l'équivalent histaminique dans les premières heures ; CERQUA, au contraire, rapporte un abaissement ; nous supposons que celui-ci est secondaire.

4^o Plusieurs fois au cours d'accès d'asthme nous avons constaté une élévation importante de l'équivalent histaminique du sang total ; et l'apparition, au moment de la crise, d'une certaine activité histaminique dans les urines prélevées aseptiquement.

Nous avons pu réaliser la contre-expérience et provoquer assez

régulièrement des accès d'asthme chez les asthmatiques par une injection d'histamine.

Ainsi, chez l'homme, il semble que des substances histaminiques puissent, au cours de l'anaphylaxie, se former en deux régions au moins : les poumons et le revêtement cutané.

5° Nous avons mesuré l'équivalent histaminique du sang total au cours de plusieurs accès spontanés de migraine chez le même malade ; nous l'avons trouvé notablement élevé, dès le début de l'accès, et les urines sécrétées dans la période qui précède immédiatement l'accès possédaient déjà une activité histaminique importante.

Ici encore nous avons pu réaliser la contre-expérience et provoquer chez ce malade une crise semblable par une injection d'histamine.

Chez un autre migraineux, l'injection de cette substance a été suivie d'un accès de migraine ophtalmique au bout de deux heures et demie. Au cours de cette période d'incubation, après un collapsus initial, s'est installée une phase d'hypotension prolongée. Cette dernière nous a paru identique à la phase dite « colloïdoclasique » et nous rattachons les diverses modifications qui la définissent à un accroissement de la perméabilité des parois capillaires déterminé par une substance histaminique.

6° Nous avons pu observer chez l'homme une hypertension secondaire à une injection d'histamine. Cette hypertension post-histaminique tardive traduit très vraisemblablement un accroissement momentané de l'adrénalino-sécrétion. De même, nous avons pu individualiser un type d'hypertension paroxystique des sujets jeunes non tarés qui nous paraît être de même nature : nous en réunissons cinq observations concernant quatre migraineux en dehors de tout accès douloureux et le frère d'un migraineux ; trois fois cette hypertension est survenue à l'occasion d'accidents anaphylactiques. Plus généralement nous supposons que certains individus, et les migraineux en particulier, réagissent à l'histamine par une hypertension secondaire et qu'ils pourront donc faire une poussée hypertensive toutes les fois que des substances histaminiques se trouveront présentes en quantité anormale dans le milieu intérieur (anaphylaxie, intoxication, troubles digestifs...). Certains accidents vasculo-sanguins (hémorragie méningée, scotomes définitifs des migraineux...) pourraient trou-

ver une explication dans l'existence de ces crises hypertensives par ailleurs latentes.

7° Quant au mécanisme qui préside aux modifications histologiques d'étiologie anaphylactique, sans insister sur les divers schémas qui peuvent être proposés pour justifier le réflexe d'axone vaso-dilatateur, il convient de distinguer un facteur cellulaire et un facteur nerveux.

Il semble que dans ce dernier interviennent un neurone périphérique et un neurone central, appartenant vraisemblablement tous deux au système dit antidromique.

8° Au point de vue thérapeutique, sans insister sur la justification par la théorie histaminique de procédés éprouvés, il est possible d'envisager le rôle de l'acide ascorbique dans le traitement de certaines manifestations anaphylactiques ; d'après des recherches cliniques, d'ailleurs antérieures à nos travaux expérimentaux, deux indications paraissent convenir à cette médication : rôle adjuvant dans le traitement de l'asthme ; rôle préventif des accidents dits d'intolérance aux arsenicaux. Il n'est pas exclu d'ailleurs que les dosages de l'acide ascorbique chez l'homme, permettent un jour de reconnaître, à une certaine hypovitaminose, les individus destinés à faire plus facilement des accidents de choc et qu'il soit ainsi possible de remédier rapidement à cette carence avant d'entreprendre un traitement dont les risques seront considérablement réduits. Par contre, à moins d'utiliser des doses très élevées, il ne semble pas que l'acide ascorbique puisse servir de traitement de base aux grands syndromes d'étiologie anaphylactique (urticaire, asthme, migraine).

D'autre part, le muscle cardiaque représente une source importante de substances histaminiques, sur laquelle, parfois, il est aisé d'agir ; nous croyons que chez certains asthmatiques par exemple, en dehors même de toute apparence clinique d'insuffisance cardiaque, une cure de tonicardiaques peut espacer les accès.

9° En étudiant le rôle des substances histaminiques dans les manifestations de l'anaphylaxie, nous nous sommes efforcés de conduire dans le même esprit nos recherches sur l'animal et nos expériences chez l'homme ; dans l'un et l'autre cas nous avons tenté d'appliquer les mêmes principes de raisonnement expérimental.

Par les observations chez l'homme, nous avons essayé, en notant, à chaque instant, certains faits cliniques simples, considérés comme tests biologiques, de constituer un protocole d'expérience ; puis, grâce à l'ensemble de telles observations, ou grâce à l'une d'elles lorsqu'elle nous a parue privilégiée, nous nous sommes efforcés de remonter au fait physiologique.

Nous avons cherché à individualiser plusieurs types physiologiques : ainsi nous croyons que l'urticarien est caractérisé non par une sensibilité accrue de la peau à l'histamine mais par la faculté que possède la peau de mettre en liberté de grandes quantités de substances histaminiques sous l'influence d'un stimulus donné ; ce stimulus adéquat n'est pas le même chez tous les urticariens : c'est le frottement chez les uns, c'est la réaction anaphylactique antigène-anticorps pour d'autres.

Le type physiologique de l'asthmatique, dans sa réponse à l'histamine, nous a semblé caractérisé par la vaso-dilatation pulmonaire initiale qui s'oppose à la vasoconstriction normale ; les radiographies pulmonaires des asthmatiques en crise confirment d'ailleurs notre hypothèse. Enfin, chez le migraineux, nous croyons devoir retenir surtout la faculté de réagir par une poussée hypertensive à l'action de l'histamine ou à toute autre cause d'hypertension. Chaque groupe d'individu de même type physiologique, mérite, croyons-nous, d'être étudié séparément, comme une espèce particulière.

Il est permis d'espérer que la conception physiologique du terrain, aussi ancienne d'ailleurs que les livres hippocratiques, permettra un jour, grâce notamment à l'étude des hormones et des médiateurs chimiques de l'influx nerveux, d'établir une classification physiologique des terrains en pathologie.

• VU :

Le Président de thèse,
LOEPER.

VU :

Le doyen,
TIFFENEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE¹

- [1] ANREP (G. V.), BARSOUM (G. S.) et TALAAT (M.). — Liberation of histamine by the heart muscle. *Journ. of Physiol.*, 1936, **86**, 431-451 (52, 93).
- [2] ARNOLDI (Walter) et LESCHKE (Erich). — Die sessilen Rezeptoren bei der Anaphylaxie und die Rolle des autonomen Nervensystems beim anaphylaktischen Symptomenkomplex. *Deutsche medizin. Wchscht.*, 1920, n° 37, 1018.
- [3] ARONSON (Hans). — Weitere Untersuchungen über Anaphylatoxin und Bakteriengift. *Berl. klin. Wchscht.*, 1912, **49**, 642-646 (12, 77).
- [4] ARTHUS (Maurice). — Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1903, **40**, 817.
- [5] ARTHUS (Maurice). — *De l'anaphylaxie à l'immunité*, 1 vol. in-8°, Paris, Masson, 1921 (9).
- [6] ARTHUS (Maurice) et BRETON (Maurice). — Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum. *C. R. Soc. de Biol.*, 1903, **60**, 1478.
- [7] AUER (J.) et LEWIS (P.). — La cause de la mort dans l'anaphylaxie aiguë du cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 1910, **63**, 99 (9, 10).
- [8] BAEHR (G.) et PICK (E. P.). — Pharmakologische Studies an der Bronchialmuskulatur der überlebenden Meerschweinchenlunge. *Arch. f. exp. Path. und Pharmacol.*, 1913, **74**, 41-64 (10).
- [9] BARSOUM (G. S.) et GADDUM (J. H.). — The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood. *Journ. of Physiol.*, 1935, vol. **85**, 114 (31, 34, 38).
- [10] BARTOSCH (R.). — Ueber die Herkunft des Histamins bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens. *Klin Wchscht.*, 1935, **1**, 307.
- [11] BARTOSCH (R.), FELDBERG (W.) et NAGEL (E.). — Die Übertragung der anaphylaktischen Lungenstarre auf die Lunge normaler Meerschweinchen. *Pflüger's Archiv*, 1932, **230**, 674-679 (20).
- [12] BARTOSCH (R.), FELDBERG (W.) et NAGEL (E.). — Das Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens. *Pflüger's Archiv*, 1932, **230**, 129-153 (21, 24).
- [13] BARTOSCH (R.), FELDBERG (W.) et NAGEL (E.). — Weitere Versuche über das Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes aus der durchströmten Lunge sensibilisierter Meerschweinchen beim Auslösen einer anaphylaktischen Lungenstarre. *Pflüger's Archiv.*, 1932-1933, **231**, 616-629 (21, 79).

1. Le chiffre qui se trouve entre parenthèses à la fin de chaque référence indique la page où les auteurs sont cités.

- [14] BAYER. — Die Anästhesiebehandlung des Magengeschwürs. *Zentralbl. f. innere Mediz.*, 1937, **58**, 369-385 (89).
- [15] BERRI (P.) et WEINBERGER (M.). — *Giorn. clin. Med.* 1928, **9**, 919, cité d'après FELDBERG et SCHILF [58] (64, 65).
- [16] BERTHELOT (Albert) et BERTRAND (D. M.). — Contribution à l'étude de la toxicité de la β -imidazolé thylamine. *C. R. Ac. Sc.* 1912, **155**, 360.
- [17] BESREDKA (A.). — *Le choc anaphylactique*. 1 vol. 276 p., in-8°, Paris, Masson, 1930 (4, 10).
- [17 bis] BIEDL (A.) et KRAUS (R.). — *Wien. klin. Wchschrft.*, 1909, **22**, 363, cité d'après FELDBERG et SCHILF [58] (12).
- [18] BIEDL (A.) et KRAUS (R.). — Experimentelle Studien über Anaphylaxie (Die Serumaphylaxie beim Meerschweinchen). *Wien. Klin. Wchschrft* 1910, **23**, 385 (10).
- [19] BIEDL (A.) et KRAUS (R.). — Die Kriterien der anaphylaktischen Vergiftung. *Ztschr. für Immun. forsch.*, 1912, **15**, 447-474 (7, 12).
- [20] BIGWOOD (E. J.), COGNIAUX (P.) et COLLORD (R.). — L'équilibre des ions sanguins dans le choc sérique et peptonique du chien. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, **91**, 118 (8).
- [21] BINET (Léon) et MARQUIS (Madeleine) — La destruction de l'histamine par le poumon. *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, **118**, 1285. (53).
- [22] BISHOP (G. H.), HEINBECKER (P.) et O'LEARY (J. L.). — The function of the non myelinated fibres of the dorsal roots. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1933, **106**, 647.
- [23] BONN (F. I.). — Ueber Migräne. *Mediz. klinik.* 1926, **22**, 1090-1097 (68).
- [24] BOUTTIER (Léon). — *Sur quelques effets physiologiques de l'histamine*. *Th. de Doct. en Med.* 112 p., in-8°, Paris, Amédée Legrand, 1925, (41, 70).
- [25] BURN (J. H.) et DALE (H. H.). — The vaso-dilator action of histamine, and its physiological significance. *Journ. of Physiol.*, 1926, **61**, 185-214.
- [26] BURNSTEIN (M.). — Recherches sur la fièvre expérimentale. *La Presse Médicale*, 1938, **36**, 715-717 (90).
- [27] CALVARY (Martin). — Anaphylaxie und Lymphbildung. *Münch. med. Wchschrft.*, 1911, **58**, 670-672.
- [28] CERQUA (S.). — L'equivalente istaminico nel sangue in diverse condizioni patologiche. *Minerva Medica*, 1936, **14**, 542-548 (31, 34, 38, 41, 48, 53, 93).
- [29] CESARIS-DEMEL (A.). — Recherches sur l'anaphylaxie. Sur le mode de se comporter du cœur isolé d'animaux sensibilisés. *Arch. ital. Biol.*, 1910, **54**, 141.
- [30] CLAUDE (François) et SIMONIN (Pierre). — La respiration de l'asthma-tique en crise. *La Presse Médicale* 1926, **64**, 1011-1012 (47).
- [31] COCA (Arthur F.). — The Site of Reaction in Anaphylactic Shock. *Ztschr. Immun. forsch.*, 1914, **20**, 622-643.
- [32] COCA (Arthur F.) et COOKE (Robert A.). — On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *Journ. of Immunol.*, 1923, **8**, 163-182 (68).
- [33] CORELLI (Ferdinand). — Das Phänomen des Wiederaufflackerns allergischer Erscheinungen nach Histamin. *Klin. Wchschrft.*, 1937, **16**, 1546-1547.

- [34] CORNELL (Beaumont S.). — An immediate fall of blood cholesterol after eating or after histamine injection : a study of its physiologic significance. *Journ. Labor. a clin. méd.*, 1928, **14**, 209-216 (7).
- [35] DAÏNOW (I.). — Intolérance aux arsénobenzènes et vitamine C. *La Presse Médicale*, 1937, **94**, 1670-1672 (90).
- [36] DALE (H. H.). — The anaphylactic reaction of plain muscle in the guinea pig. *J. of Pharmacol. a. exp. Thérap.*, 1912-1913, **4**, 167-223 (10).
- [37] DALE (H. H.). — *Journ. of Pharmacol. a. exp. Thérap.*, 1914, **6**, 147, cité d'après MINZ (70).
- [38] DALE (H. H.) et LAIDLAW (P. P.). — The Physiological action of β -iminazothylamine. *Journ. of Physiol.*, 1910-1911, **41**, 318-344 (1, 9, 10, 12, 20, 49, 77).
- [39] DALE (H. H.) et LAIDLAW (P. P.). — Further observations on the action of β -iminazothylamine. *Journ. of Physiol.*, 1912, **43**, 182 (7, 12).
- [40] DALE (H. H.) et LAIDLAW (P. P.). — Histamine Shock. *Journ. of Physiol.*, 1918-1919, **52**, 355-390 (7, 49, 64, 65).
- [41] DALE (H. H.) et RICHARDS (A. N.). — The vasodilator action of histamine and of some other substances. *Journ. of Physiol.*, 1918-1919, **52**, 110-165.
- [42] DALY (I. de Burgh), PEAT (S) et SCHILD (H.). — The release of a histamin like substance from the lungs of guinea-pigs during anaphylactic shock. *Quarterly. Journ. of experim. Physiol.*, 1935, **25**, 33-59 (13, 22, 79).
- [43] DALY (I. de Burgh), SCHILD (H.). — Inactivation by histaminase preparations of the histamin-like substance recovered from lungs during anaphylactic shock. *Journ. of Physiol.*, 1934-1935, **83**, 3 p. (22).
- [44] DELEZENNE. — Formation d'une substance anticoagulante par circulation artificielle de peptone à travers le foie. *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 655. Cité d'après ARTHUS (M.). *La coagulation du sang*. 1 vol., 93 pages, in-8°. Paris, Carré et Naud (13).
- [45] DIEHL (F.). — Die Wirkung der Ultraviolettbestrahlung der Haut auf die Magensaftsekretion. *Arch. f. experiment. Pathol.*, 1931, **159**, 367-371 (30).
- [46] DOERR (R.). — Die Anaphylaxieerforschung im Zeitraume vom 1914-1921. *Ergebn. Hyg.*, 1922, **5**, 71 (78).
- [47] DÖLLKEN. — Zur Therapie und Pathogenese der Migräne. *Münch. Mediz. Wchschrft*, 1928, **75**, 291-295 (60).
- [48] DRAGSTEDT (Carl. A.) et GEBAUER-FUELNEGG (Erich). — Demonstration of an « Anaphylactic Poison ». *Proc. of the Soc. for experim. Biology and Med.*, 1931-1932, **29**, 891-892 (19).
- [49] DRAGSTEDT (Carl. A.) et GEBAUER-FUELNEGG (Erich). — Studies in anaphylaxis I. The appearance of a physiologically active substance during anaphylactic shock. *Amer Journ. of Physiol.*, 1932, **102**, 512-519 (19).
- [50] DRAGSTEDT (Carl. A.) et MEAD (Franklin B.). — Inactivation of Histamin *in vivo*. *Proc. of the Soc. for experim. Biology and Med.*, 1934-1935, **32**, 1435 (19).
- [51] DZSINICH (Anton) et PELY (Michael V.). — Die Veränderung des Kohlehydratsstoffwechsels bei allergischen Zuständen und während der histaminreaction. *Klin. Wchschrft*, 1935, **14**, 1499-1501.

- [52] DZSINICH (Anton). — Die Histaminbehandlung allergischer Zustände (Asthma bronchiale, Urticaria). *Klin. Wchscht.*, 1935, **14**, 1612-1614 (13).
- [53] EBBECKE. — Capillarerweiterung, Urticaria und Schock. *Klin. Wchscht.* 1923, **2**, 1725-1727.
- [54] EICHLER (O.) et KILLIAN (H.). — Versuche zur Histaminwirkung am Kaninchen. *Arch. für exper. Path. und Pharmakol.*, 1931, **159**, 606-612 (92).
- [55] EICHLER (O.) et KILLIAN (H.). — Zur Mechanismus der Histaminwirkung beim Kaninchen. *Arch. für exper. Path. und Pharmakol.*, 1931, **159**, 633-656 (92).
- [56] ELLIOTT (T. R.). — The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves. *Journ. of Physiol.*, 1912, **44**, 374-409 (70).
- [57] EPSTEIN (Alex). — De l'emploi de la vitamine C dans le traitement de l'asthme bronchique, *Schweiz. Med. Wchscht.*, 1936, **17**, 1087, 1088 ().
- [58] FELDBERG (W.) et SCHILF (E.). — *Histamin. Seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie*, 1 vol., 582 pages, 86 figures, in-8°, Berlin, Springer, 1930 (8).
- [59] FÉRÉ (Ch.). — *Les épilepsies et les épileptiques*, 1 vol. 610 pages, in-8°, Paris, Félix Alcan, 1890 (63, 68).
- [60] FÉRÉ (Ch.). — Urticaire d'origine alimentaire limitée aux parties non paralysées dans un cas d'hémiplégie infantile. *Rev. Neurol.*, 1902, **10**, 717-721 (84).
- [61] FIESSINGER (Noël) et GAJDOS (Alfred). — Comparaison de la sécrétion gastrique provoquée par la révulsion sinapisée et par ionisation à l'histamine. *Bull. et Méd. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, **27**, 1228-1234 (30).
- [62] FIESSINGER (Noël) et GAJDOS (Alfred). — *Urticaire et histamine*, 1 vol. 109 pages, 7 fig. in-8°, Paris, Vigot, 1937 (93).
- [62 bis] FIESSINGER (Noël), GAJDOS (Alfred) et PANAYOTOPOULOS (E.). — L'équilibre protidique du sérum au cours du choc histaminique. *C. R. Soc. biol.*, 1936, **123**, 967 (7).
- [63] FIESSINGER (Noël), GAJDOS (Alfred) et PANAYOTOPOULOS (E.). — L'histaminémie chez les cirrhotiques et dans les maladies allergiques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1938, **54**, 500-505 (32).
- [64] FLATOW et HÜTTEL. — Cité d'après FELDBERG et SCHILF [58] (65).
- [65] FONT-RÉAULX (P. DE). — *Le retentissement nerveux des phénomènes de choc. Th. de Doct. en Méd.*, 217 p., in-8°, Paris, Degrange, 1937 (75).
- [66] FRIEDBERGER (E.). — (Discussion de la théorie de ARONSON) *Berl. Klin. Wchscht.*, 1912, **49**, 1007-1010 (78).
- [67] FRIEDBERGER (E.) et LANGER (Hans). — Ueber Anaphylaxie. *Ztschr. f. Immun. forsch.*, 1912, **15**, 528-545 (12, 78).
- [68] FRIEDBERGER (E.) et MORESCHI (Annibale). — Ueber Anaphylatoxin. *Berl. klin. Wchscht.*, 1912, **49**, 741-744.
- [69] FRIEDLÄNDER et PETOW. — Migräne als symptom von Cholangio-Hepatopathien und ihre Behandlung mit Histamin, *Mediz. Klin.*, 1927, **23**, 1446-1447.
- [70] GADDUM (J. H.). — *Gefasserweiternde Stoffe der Gewebe*, 1 vol., in-8°, Leipzig, Georg Thieme, 1936 (92).

- [71] GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et TINEL (J.). — Vago-Sympathique, Anaphylaxie et Intoxication. *La Presse Médicale*, 1923, **28**, 323-325 (80).
- [72] GAUTRELET (Jean) et GAUTRELET (Maurice). — Le conditionnement physiologique de la réaction de Schick, étude expérimentale. *La Presse Médicale* 1935, **48**, 961-962.
- [73] GEBAUER-FUELNEGG (Erich) et DRAGSTEDT (Carl. A.). — Studies in anaphylaxis. II The nature of a physiologically active substance appearing during anaphylactic shock. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1932, **102**, 520-526 (20).
- [74] GEBAUER-FULNEGG (Erich), DRAGSTEDT (Carl. A.) et MULLENIX (Raph B.). — Observations on a physiologically active substance appearing during anaphylactic shock. *Proc. of the Soc. for exper. Biol. and Med.*, 1931-1932, **29**, 1084 (20).
- [75] GERLI (P.). — *Osp. Magg. Milano* 1929, **17**, 235. Cité d'après FELDBERG, (W.) et SCHILF (E.) [58] (64, 65).
- [76] GLEY et PACHON. — *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 715. Cité d'après ARTHUS (M.). *La coagulation du sang*, 1 vol., 92 pages, in-8°. Georges Carré et C. Naud (86).
- [77] GOEBEL (François). — L'histamine et le taux du cholestérol dans le sang. *C. R. Soc Biol.*, 1934, **117**, 535 (7).
- [78] GOTSCH (Karl). — Hyperergische Phänomen und Histamin., *Ztschr. f. Klin. Mediz.*, 1936, **129**, 593-607 (1).
- [79] HAHN (Léo). — Zur Gefasstheorie der Migräne. *Mediz. Klin.*, 1932, **28**, 1264-1268 (68).
- [80] HANZLIK (P. J.) et STOCKTON (A. B.). — Reactions of the circular muscle of the crop during anaphylactic shock in pigeons. *Journ. of Immun.*, 1927, **13**, 395-407 (9).
- [81] HANZLIK (P. J.), BUTT (E. M.) et STOCKTON (A. B.). — Reciprocal action of the crop muscles in anaphylactic shock, with a note on the effects of heparin. *Journ. of Immun.*, 1927, **13**, 409-425 (9).
- [82] HARE (Ronald). — An Experimental investigation into the vascular reactions of the susceptible skin to protein. *Heart*, 1926, **13**, 227-238 (27, 33).
- [83] HARMER (I. M) et HARRIS (Kenneth E.). — Observations on the vascular reactions in man in response to histamine. *Heart*, 1926, **13**, 381-394 (41, 68, 70).
- [84] HASHIMOTO (Hirotoshi). — Blood chemistry in acute histamine intoxication. *Journ. of Pharmacol.*, 1925, **25**, 381-409 (12).
- [85] HECKMANN (Karl). — Pharmakologische Beeinflussung der Herztätigkeit im Kymogramm. *Klin. Wchschr.*, 1935, **14**, 1709-1713 (50).
- [86] HEINLEIN (Heinrich). — Chronische Histaminvergiftung und Entzündung. *Virchow's Arch.*, 1935-1936, **296**, 448-464 (11).
- [87] HOGBEN (Lancelot T.), SCHLAPP (Walter) et MACDONALD (A. P.). — Studies on the pituitary III. The vaso-motor activity of pituitary extract throughout the vertebrate series. *Quart. Journ. exper. Physiol.*, 1924, **14**, 229-258 (70).
- [88] HOLTZ (Peter). — Über die Entstehung von Histamin und Tyramin im Organismus. *Klin Wchschr.*, 1937, **16**, 1561-1567 (80).

- [89] HOOKER (Sanford B.). — Human Hypersensitiveness to different proteins of horse serum. *Journ. of Immunol.*, 1923, **8**, 469-476.
- [90] HOSoya (K.). — Der Einfluss der Narkose auf die Gefässwirkung der Histamins beim Kaninchen. *Arch. für exper. Pathol.*, 1931, **159**, 41-46.
- [91] HOUSSAYE et MOLINELLI — Cité d'après BESREDKA [17] (8).
- [92] JACQUELIN (A.). — Asthme et histamine. *Progrès Medical*, 1937, p. 170 (39).
- [93] JANKOWSKI (J.). — La libération de l'histamine par la peau de l'homme. *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, **111**, 318 (30).
- [94] JOLTRAIN (Edouard). — *Les urticaires*, 1 vol., in-8°, Paris, Gaston Doin, 1930 (31).
- [95] KAISERLING (Helmut) et MATHIES (Walter). — Die allergisch-hyperergische Gewebsreaction der entnervten Niere. *Virchow's Archiv.*, 1935, **295**, p. 458-479 (82).
- [96] KALK (H.). — Zur Frage der Existenz einer histaminähnlichen Substanz beim Zustandekommen des Dermographismus. *Klin. Wchscht.*, 1929, **8**, 64 (31).
- [97] KÄMMERER (H.). — *Allergische Diathese und allergische Erkrankungen*, 1 vol., in-8°, München, 1926.
- [98] KARÁDY (St.). — Über experimentelle Tieruntersuchungen zur Frage der Histamintachyphylaxie und Histaminresistenz. *Arch. für. experiment. Pathol. u. Pharmacol.* 1935-1936, **180**, 283-287 (91, 92).
- [99] KELLAWAY (C. H.) et COWELL (S. J.). — On the concentration of the blood and the effects of histamine in adrenal insufficiency. *Journ. of Physiol.*, 1923, **57**, 82-99 (65).
- [100] KENDALL (Arthur Isaac). — The relaxation of histamine contractions in smooth muscle by certain aldehydes. *Journ. of Infect. Dis.*, 1927, **40**, 689-697 (11, 91).
- 101 KENDALL (Arthur Isaac), ALEXANDER (Harry L.) et HOLMES (Janet A.). — The effects of formaldehyde on smooth muscle contraction in anaphylaxis. *Journ. of Infect. Dis.*, 1927, **41**, 137-142 (11, 91).
- [102] KENDALL (Arthur Isaac) et VARNEY (Philip Léonard). — The Physiologic action of histamine applied directly to the mucosa of the isolated surviving intestine of the guinea-pig. *Journ. of Infect. Dis.*, 1927, **41**, 143-155 (11, 91).
- [103] KENDALL (Arthur Isaac) et VARNEY (Philip Leonard). — Anaphylactic contraction induced through the mucosa of the isolated, surviving intestine of the guinea-pig. *Jour. of Infect. Dis.*, 1927, **41**, 156-163 (11, 91).
- [104] KLINGE (F.). — Die Merkmale der « Hyperergischen Entzündung ». *Klin. Wchscht.*, 1927, **6**, 2265-2267 (81).
- [105] KLINGE (F.). — Die Eiweissüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie der Gelenke. Experimentelle pathologisch-anatomische Studie zur Pathogenese der Gelenkrheumatismus. *Beitrage zur Path. Anat. u. zur Allg. Path.*, 1929, **83**, 184-216.
- [106] KNOTT (F. A.) et ORIEL (G. H.). — Detection of histamine-like substances in asthmatic sputa and experiments on their possible bacteriological origine. *Journ. of Physiol.*, 1930, **70**, 31 p. (40).

- [107] KOPACZEWSKI et ROFFO (A. H.) et (H. L.). — Anesthésie et anaphylaxie, *C. R. Acad. Sciences*, 1920, **170**, 1409-1411.
- [108] KROGH (A.). — *Anatomy and physiology of capillaries*, 2^e édit. New-Haven, 1929 (83).
- [109] KURE (KEN). — *Ueber den Spinalparasymphathikus*. Basel, Schwalbe, 1931 (82).
- [110] LAMBLING (André). — Les microdoses d'histamine en thérapeutique, en particulier dans le traitement des états allergiques (asthme, urticaire, migraine) et des ulcères gastro-duodénaux. *Arch. des Mal. de l'App. dig. et des Mal. de la nutrition*, 1938, **28**, 277-309 (93).
- [111] LARSEN (Nils P.), HAIGH (A. V. R.), ALEXANDER (Harry L.) et PADDOCK (Royce). — The failure of peptone to protect against anaphylactic shock and allergic condition. *Journ. of Immun.*, 1923, **8**, 409-424 (89).
- [112] LASOWSKY (J. M.), WYROPAJEW (D. N.) et JURMANN (M. N.). — Der Verlauf der hyperergischen Entzündung indem Geweben bei kurzfristiger Reizung des Nerven. *Virchow's Arch.*, 1935, **295**, 334-342 (82).
- [113] LASOWSKY (J. M.) et WYROPAJEW (D. N.). — Sur les observations morphologiques concernant le cours de l'inflammation hyperergique dans le tissu musculaire atrophié, par suite de « l'inactivité » en rapport avec le problème de la participation du système nerveux aux réactions allergiques des tissus. *Ann. d'Anat. Pathol.*, 1938, **15**, 357-370 (82).
- [114] LÉON (Albert). — Contribution à l'étude du substratum anatomopathologique de la crise d'asthme. A propos d'un cas d'asthme mortel. *Th. de Doct. en Méd.*, 1 vol. 66 p. Paris, Le François, 1935 (94).
- [115] LERMOYER (Jacques) et ALAJOUANINE (Th.). — Urticaire et hémiplegie. Rôle du système nerveux végétatif dans la localisation de certaines manifestations cliniques de choc. *Presse Méd.*, 1923, **15**, p. 167-168 (84).
- [116] LEWIS (Th.). — *Blood vessels of the human skin and their responses*. London, Shaw, 1927 (83).
- [117] LEWIS (Th.). — Vascular reactions of the skin to injury. Part. I. Reaction to stroking; urticaria factitia. *Heart.*, 1924, **11**, 119-135.
- [118] LEWIS (Th.) et GRANT (Ronald T.). — Vascular reactions of the skin to injury. Part. II. The liberation of a histamine-like substance in injured skin, the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning and observations upon the nervous control of certain skin reactions. *Heart.*, 1924, **11**, 209-265 (27, 29, 33, 86, 92).
- [119] LEWIS (Th.) et GRANT (Ronald T.). — Vascular reactions of the skin to injury. Part. VII. Notes on the anaphylactic skin reaction. *Heart*, 1926, **13**, 216-225 (27, 33).
- [120] LOEPER (Maurice). — La spécificité chimique en sémiologie. *La Presse Médicale*, 1936, **2**, 25-29 (3, 5).
- [121] LOEPER (Maurice). — A propos de l'aminémie. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1938, **54**, 550-553 (5, 57).
- [122] LOEPER (M.), MOUGEOT (A.) et PARROD (J.). — L'action toxique de quelques imidazols. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 405 (5).
- [123] LOEWENTHAL (S.). Cité d'après HAHN (L.) et STEIN (F. W.). — Zur Pathogenese und Therapie der Migräne. *Klin. Wchschrft.*, 1923, **2**, 276.

- [124] LUBBERS (H. A.). — *Nederl. Tijdschrift v. Geneeskunde*, 1921, **2**, 1073. Cité d'après VALLERY-RADOT (Pasteur) et HAMBURGER (J.) [197] (66).
- [125] LUMIÈRE (Auguste). — *Anaphylaxie*, 1 vol., 158 p., 19 fig., in-8°, Paris, Baillière, 1932.
- [123] MAIGNON (François). — Recherches sur le mécanisme de la sensibilisation anaphylactique. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, 1154 (80).
- [127] MAIGNON (François). — Les ferments anaphylactiques, leur analogie, avec les anticorps microbiens, fixateurs d'alexine ou sensibilisatrices. *Bull. Acad. Méd.*, 1937, **117**, 742-743 (80).
- [128] MAIGNON (F.) et BETEGNIE (V.). — Etude comparative de la sensibilité aux parasymphomimétiques et de la tonicité du parasymphomique cardiaque chez quelques espèces de mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 295 (8).
- [129] MANWARING (Wilfred H.). — The physiological mechanism of anaphylactic shock. A preliminary communication. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*, 1910, **21**, 275-277 (1, 14).
- [130] MANWARING (Wilfred H.) et BOYD (Walter H.). — Hepatic reactions in anaphylaxis. III. Extrahepatic mechanical reactions in peptone shock. *Jour. of Immunol.*, 1923, **8**, 131-139 (17).
- [131] MANWARING (Wilfred H.) et BRILL (Selling). — Hepatic reactions in anaphylaxis I. Vasomotor reactions in the isolated canine liver. *Journ. of Immun.*, 1923, **8**, 47-53 (16, 17).
- [132] MANWARING (Wilfred H.), BRILL (Selling) et BOYD (Walter H.). — Hepatic reactions in anaphylaxis II. The hepatic mechanical factor in peptone shock. *Journ. of Immun.*, 1923, **8**, 121-130 (17).
- [133] MANWARING (Wilfred H.), CHILCOTE (R. C.) et HOSEPIAN (V. M.). — Hepatic reactions in anaphylaxis VIII. Anaphylactic reactions in isolated canine organ. *Journ. of Immun.*, 1923, **8**, 233-238 (18).
- [134] MANWARING (Wilfred H.), CLARK (Wilfred S.) et CHILCOTE (Russel C.). — Hepatic reactions in anaphylaxis. IV. The dominant reacting tissues in peptone shock. *Journ. of Immunology*, 1923, **8**, 191-194 (17).
- [135] MANWARING (W. H.), FRENCH (W. O.) et BRILL (Selling). — Hepatic reactions in anaphylaxis. V. Mechanism of the increased hepatic resistance during canine peptone shock. *Journ. of Immunol.*, 1923, **8**, 211-215 (17, 67).
- [136] MANWARING (W. H.), HOSEPIAN (H. M.) et BEATTIE (A. C.). — Hepatic reactions in anaphylaxis. VII. Quantitative changes in the hepatic parenchyma during canine peptone shock. *Journ. of Immun.*, 1923, **8**, 229-231 (17).
- [137] MANWARING (W. H.), HOSEPIAN (V. M.), ENRIGHT (J. R.) et PORTER (D. R.). — Hepatic reactions in anaphylaxis. XI. Effects of dehepatization on the action of certain smooth muscle structures in canine anaphylaxis. *Journ. of Immun.*, 1925, **10**, 567 (6, 18).
- [133] MANWARING (W. H.), HOSEPIAN (V. M.), O'NEILL (P. L.) et MOY (H. B.). — Hepatic reactions in anaphylaxis. X. The hepatic anaphylatoxine. *Journ. of Immun.*, 1925, **10**, 575 (14, 16, 18).
- [133] MANWARING (W. H.) et KUSAMA (Y.). — Analysis of the anaphylactic and immune reactions by means of the isolated guinea pig lungs. *Journ. of Immun.*, 1917, **2**, 157 (9, 11, 20).

- [140] MANWARING (W. H.) et MARINO (H. D.). — Serological reactions in isolated rabbit lungs. I. Reactions to histamine and to Vaughan's protein split product. *Journ. of Immun.*, 1923, **8**, 317-321.
- [141] MANWARING (W. H.) et MARINO (H. D.). — Reactions of the urinary bladder in rabbit anaphylaxis. *Journ. of Immun.*, 1927, **13**, 69, 72 (10).
- [142] MANWARING (W. H.), MONACO (R. E.) et MARINO (H. D.). — Hepatic reaction in anaphylaxis. VI. Histamine reactions in isolated canine tissues. *Journ of Immun.*, 1923, **8**, 217-221 (17, 67).
- [143] MINZ (B.). — *La sécrétion de l'adrénaline. Son mécanisme neuro-humoral*, 1 vol. 47 pages, in-8°, Paris, Hermann et C^{ie}, 1935 (70).
- [144] MONIER-VINARD. — Observation d'un accès hypertensif d'origine toxique et considérations sur l'hypertension paroxystique pure. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. hôp. Paris*, 1934, **2**, 1553-1559 (72).
- [145] MORETTI (P.). — Il cloridrato d'istamina nella leucemia. *Minerva Medica*, 1926, **6**, 810-811 (65).
- [146] NORDMANN (Martin). — Local reaction in sensitized animals. Arthus Phenomenon, « Hyperergic Inflammation ». *Physiological Review*, 1931, **2**, p. 41.
- [147] O'NEILL (F. I.), MOY (H. Bing) et MANWARING (W. H.). — Hepatic reactions in anaphylaxie. *Journ. of Immun.*, 1925, **10**, 583-585 (8).
- [148] PAGNIEZ (Ph.) et NAST (A.). — Recherches sur la pathogénie de la crise de migraine. *La Presse Médicale*, 1920, **28**, 253-254 (66).
- [149] PAPP (von G.). — Die Histaminwirkung und Beeinflussbarkeit derselben bei Kindern. *Wien. Klin. Wchscht*, 1935, **1**, 107.
- [150] PARROT (J. L.). — L'équivalent histaminique des milieux organiques. Sa mesure par un test biologique, in... Maurice LÉPER. *Intoxications et carences alimentaires*, 1 vol. 259 p., in-8°, Paris, Masson, 1938 (31).
- [151] PARROT (J. L.). — La transmission chimique de l'influx nerveux et les hormones tissulaires. *Paris Médical*, 1938, **28**, 357-368.
- [152] PETERSEN (W. F.) et LEVINSON (S. A.). — Studies in endothelial permeability. II. The rôle of the endothelium in canine anaphylactic shock. *Journ. of Immun.*, 1923, **8**, 349-359 (7, 80).
- [153] PETERSEN (W. F.), JAFFE (R. H.), LEVINSON (S. A.) et HUGHES (T. P.). — Studies in endothelial permeability. IV. The modification of canine anaphylactic shock by means of endothelial blockade. *Journ. of Immun.*, 1923, **8**, 367-376 (19).
- [154] PFEIFFER (Hermann) et MITA (S.). — Studien über Eiweiss-Anaphylaxie. *Ztschr. f. Immun. forsch.*, 1910, **4**, 410-457 (12).
- [155] POPIELSKI (L.). — 3-imidazoläthylamin und die Organextrakte. *Pflüger's Arch.*, 1920, **178**, 214-236 (12).
- [156] PORTIER et RICHEL (Ch.). — De l'action anaphylactique de certains venins. *C. R. Soc. de Biol.*, 1902, **54**, 170.
- [157] RAMIREZ (M. A.) et SAINT-GEORGE (A. V.). — A contribution to the etiology of Asthma. *Med. Journ. and Record.*, 1924, **119**, 71-72 (41).
- [158] RICHEL (Ch.). — *L'anaphylaxie*, 1 vol. in-8°, Paris, Félix Alcan, 1930 (6, 9).
- [159] RIGLER (R.). — Vergleichende Histaminbestimmung in Leber und Lunge von normalen und sensibilisierten Tieren. *Wien Klin. Wchscht*, 1928, **41**, 484-485 (79).

- [161] ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — Sur le rôle des fibres sensitives dans le mécanisme de la vaso-dilatation réflexe d'origine histaminique. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, **108**, 1129.
- [162] ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — La réaction cutanée locale à l'histamine. Ses modifications physiologiques et pathologiques. Son mécanisme. *La Presse Médicale*, 1933, **41**, 665-668 (33).
- [163] SCHENK (P.). — Über die Wirkungsweise des β -imidazoläthylamins (Histamin) auf den menschlichen Organismus. *Arch. für exp. Path. und Pharmacol.*, 1921, **89**, 332-339 (64).
- [164] SCHILD (H.). — The origin of the histamine-like substance released in anaphylactic shock. *Journ. of Physiol.*, 1936, **86**, 50 p. (75).
- [165] SCHILD (H.). — The reaction of the guinea-pig's uterus immersed in a histamine solution to histamine and anaphylaxis. *Journ. of Physiol.*, 1936, **86**, 51 p. (23).
- [166] SCHITTENHELM (Alfred) et WEICHARDT (Wolfgang). — Ueber die Rolle der Ueberempfindlichkeit bei der Infektion und Immunität. *Munch. Med. Wchschr.*, 1910, **57**, 1769-1771 (6).
- [167] SCHMIDT (G. W.) et STÄHELIN (A.). — *Ztschr. f. Immun. forschg.*, 1920, **60**, 222. Cité d'après FELDBERG (W.) et SCHILF (E.) [58] (11, 24).
- [168] SCHULTZ (W. H.). — Physiological studies on anaphylaxis. I. The reaction of smooth muscle of the guinea-pig sensitized with horse serum. *Journ. of Pharmacol.*, 1909, 1910, **1**, 549 (10).
- [169] SERRA (Vittorio). — *Fisiol. e. Med.*, 1932, **3**, 601. Cité d'après Minz [43] (70).
- [170] SICARD (J. A.). — Le liquide céphalo-rachidien au cours de la migraine simple et de la migraine ophtalmique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris.*, 1913, **35**, 1142-1147 (68).
- [171] SIMONDS (J. P.) et BRANDES (W. W.). — Anaphylactic shock and mechanical obstruction of the hepatic veins in dog. *Journ. of Immunol.*, 1927, **13**, 1-10 (18).
- [172] SIMONDS (J. P.) et BRANDES (W. W.). — The effect of mechanical obstruction of the hepatic veins upon the outflow of lymph from the thoracic duct. *Journ. of Immunol.*, 1927, **13**, 11-17 (19).
- [173] SMITH (Maurice L.). — Studies in anaphylaxis. The relation of certain drugs to the anaphylactic reaction, and bearing there of the mechanism of anaphylactic shock. *Journ. of Immunol.*, 1920, **5**, 239-257 (12).
- [174] SOULIGNAC (Chr. Ch.). — *Asthme et sympathicotomie. Intolérance et résistance à l'adrénaline chez un groupe d'asthmatiques. Th. de Doct. en Méd.* 1 vol. in-8°, Paris, Victor Degrange, 1937 (94).
- [175] SPILLMANN (L.) et LAVERGNE (V. DE). — L'anaphylaxie au vin blanc. *La Presse Médicale*, 1925, **81**, 1345-1346 (73).
- [176] SPINELLI (A.). — Démonstration de la mise en liberté de substance type histamine du poumon isolé du cobaye en choc anaphylactique. *Soc. intern. di microb. Bolletino della sez. ital.*, 1932, **4**, 257-261 (21).
- [177] STERN et REISS. — *Ztschr. für d. gl. exp. Med. Berlin*, 1922, **29**, 388-390. Cité d'après JOLTRAIN [94] (7).
- [178] STOLAND (O. O.) SHERWOOD (N. P.). — The prophylactic action of atropine sulphate upon the anaphylactic and allergic reactions of the excised uterus of virgin guinea-pigs. *Journ. of Immunol.*, 1923, **8**, 91-103.

- [179] STORM VAN LEEUWEN (W.) et ZEYDNER. — On the occurrence of a toxic substance in the blood in cases of bronchial asthma, urticaria, epilepsy, and migraine. *Brith. Journ. of experim. Path.*, 1922, **3**, 282-286 (31, 38, 57).
- [180] SUDEN (Caroline Tum). — Reactions of the rat uterus, excised and in situ to histamine and in anaphylaxis. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1934, **108**, 416-423 (10).
- [181] SULZBERGER (M. B.) et OSER (B. L.). — Influence of ascorbic acid of diet on sensitization of guinea-pigs to neo-arsphenamine. *Proc. of the Soc. for Experiment. Biol. and Med.*, 1935, **32**, 716-719 (90).
- [182] SZCZYGIESKI. — Die adrenalinabsondernde Wirkung des Histamins und ihre Beeinflussung durch Nikotine. *Arch. für. exp. Path. und Pharmacol.*, 1932, **166**, 319 (70).
- [183] TANGL (H.) et RECHT (St.). — Die Wirkung des Histamins auf den cholesteringehalt des Blutes normaler und entmilzter Hunde. *Biochem. Zeitsch.*, 1928, **200**, 190-193 (7).
- [184] TINEL (J.) et UNGAR (G.). — Vaso-dilatation et libération locale de substances histaminiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 1148 (81).
- [185] TINEL (J.), UNGAR (G.), GROSSIORD (A.) et PARROT (J. L.). — Recherches sur la production expérimentale de lésions abdominales par l'excitation des racines postérieures. *Ann. Anat. path.*, 1937, **14**, 213.
- [186] TINEL (J.), UNGAR (G.) et ZERLING (M. R.). — Libération de substances histaminiques dans les états de choc. *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, **118**, 1150 (7, 15).
- [187] TREMOLIÈRES (F.) et VERAN (P.). — Hypertension artérielle paroxysmique puis permanente au cours d'une gassérite bilatérale avec néphrite. *La Presse Médicale*, 1930, **44**, 737-741 (75).
- [188] UNGAR (G.). — Effet de l'excitation du bout périphérique des nerfs sensitifs sur la sécrétion gastrique. Transmission neuro-humorale histaminique. *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, **118**, 620 (80).
- [189] UNGAR (G.). — Démonstration de la mise en liberté de substances histaminiques. Transmission neuro-humorale histaminergique. *Journ. de Physiol. et Path. Gén.*, 1936, **34**, 77-91 (80).
- [190] UNGAR (G.). — *Les substances histaminiques et la transmission chimique de l'influx nerveux. L'histaminergie normale et pathologique.* 1 vol., 87 pages, 14 fig., in-8°, Paris, Hermann et Cie, 1937 (80, 83).
- [191] UNGAR (G.), PARROT (J. L.). — Sur la présence de la callicréine dans la salive et la possibilité de son intervention dans la transmission chimique de l'influx nerveux. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, 1052 (81).
- [192] UNGAR (G.) et PARROT (J. L.). — Recherches sur le choc anaphylactique « in vitro ». Mise en liberté d'une substance active par le poumon isolé du cobaye sensibilisé. *C. R. Soc. de Biol.*, 1936, **123**, 676 (22).
- [193] UNGAR (G.) et PARROT (J. L.). — Mises en évidence « in vitro » de la libération de substances histaminiques dans le choc anaphylactique. *Ann. de Physiol.*, 1937, **13**, 939-942 (22).
- [194] UNGAR (G.), PARROT (J. L.) et BOVET (D.). — Inhibition des effets de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye par quelques substances sympathicomimétiques et sympathicolytiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 445 (11, 22, 91).

- [195] UNGAR (G.), PARROT (J. L.) et LEVILLAIN (A.). — Action inhibitrice de l'acide ascorbique sur le choc anaphylactique des organes isolés. *C. R. Soc. de Biol.*, 1937, **125**, 1015 (24, 90).
- [196] VALLERY-RADOT (Pasteur) et CLAUDE (François). — *L'asthme bronchique*, 1 vol., 54 pages, 4 fig., in-8° jésus. Paris, G. Doin et C^{ie}, 1932.
- [197] VALLERY-RADOT (Pasteur) et HAMBURGER (J.). — *Les migraines. Etude pathogénique et thérapeutique*, 1 vol., 231 p., 5 fig., in-8°, Paris, Masson, 1935 (66).
- [198] VALLERY-RADOT (Pasteur) MAURIC (G.) et HUGO (M^{me} A.). — Influence des modifications thermiques sur certains phénomènes de sensibilisation cliniques et expérimentaux. *Presse Médicale*, 1931, **100**, 1845-1846 (90).
- [199] VALLERY-RADOT (Pasteur), MAURIC (G.) et HUGO (HOLTZER) (M^{me} A.). — *L'anaphylaxie expérimentale et humaine*. 1 vol., in-8°, Paris, Masson, 1937 (90).
- [200] VALLERY-RADOT (Pasteur) et ROUQUÈS (Lucien). — *Les phénomènes de choc dans l'urticaire. Etude clinique et thérapeutique*, 1 vol., 231 p., in-8°, Paris, Masson, 1927.
- [201] VOSS (Friedrich). — Störung der Magensaftsekretion bei entzündlichen Hautleiden und bei chronischer Histaminzufuhr. *Klin. Wchscht.*, 1938, **17**, 54-56 (33).
- [202] VOSS (Hanna) et VOSS (Friedrich). — Veränderungen der Magensekretion nicht als Ursache, sondern als Folge von Hautkrankheiten., *Münch. Mediz. Wchscht.*, 1937, **84**, 1486-1488 (33).
- [203] WACHSTEIN (M.). — Das Freiwerden einer histaminähnlich Stoffes bei des Anaphylaxie des Meerschweinchen. *Pflüger's Arch.*, 1932, **231**, 24-25 (21).
- [204] WATANABE (K.). — Cité d'après FELDBERG et SCHILF [58] (78).
- [205] WEISS (Soma), ELLIS (Laurence B.) et ROBB (George P.). — Bodily Responses in Man during the continuous intravenous administration of histamine. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1929, **90**, 551-552.
- [205 bis] WEISS (Soma), ROBB (George P.) et BLUMGART (H. L.). — *Amer. Heart.* 1920, **4**, 664. Cité d'après FELDBERG et SCHILF [58] (41).
- [206] WYMAN (Leland C.) et SUDEN (Caroline Tum). — The effect of histamine on the blood sugar in suprarenalectomized rats. *Journ. of Physiol.*, 1934, **108**, 424-427 (10).
- [207] WYROPAJEW (D. N.). — Der Verlauf der hyperergischen Entzündung in denervierten Gewebe. *Virchows Arch.*, 1935, **295**, 65 (81).
- [208] ZWILING (Zwi). — *Contribution à la question de l'histaminémie*, *Th. de Doct. en Méd.*, 1 vol., 35 p., in-8°. Strasbourg, Hauss, 1937.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
I. INTRODUCTION	I
II. Parallèle entre les manifestations de l'anaphylaxie expérimentale et les propriétés physiologiques de l'histamine. . . .	6
<i>a)</i> Exemple d'une espèce animale.	6
<i>b)</i> Parallèle chez les diverses espèces animales.	8
<i>c)</i> Parallèle des variations expérimentales	9
<i>d)</i> Parallèle des actions sur les organes isolés	10
<i>e)</i> Parallèle histologique.	11
<i>f)</i> Discussion. L'incoagulabilité du sang	11
III. Libération d'une substance histaminique au cours du choc anaphylactique	14
<i>a)</i> Expériences de transport humoral	14
<i>b)</i> Rôle du foie chez le chien	16
<i>c)</i> Rôle du poumon chez le cobaye	20
IV. L'urticaire et les accidents sériques	27
<i>A)</i> Le syndrome urticaires et les substances histaminiques.	27
<i>a)</i> Parallèle entre l'élément urticarien et la réaction cutanée à l'histamine	27
<i>b)</i> Libération de substances histaminiques au cours de l'urticaire.	29
<i>c)</i> Sensibilité cutanée des urticariens à l'histamine	33
<i>B)</i> Les accidents sériques et les substances histaminiques	34
<i>a)</i> Recherches de CERQUA	34
<i>b)</i> Recherches personnelles.	34
<i>c)</i> Discussion.	36
V. Le syndrome asthme et les substances histaminiques.	38
<i>a)</i> Dosage de l'équivalent histaminique au cours de crise d'asthme.	38
<i>b)</i> Accès d'asthme déclenchés par une injection d'histamine	41
<i>c)</i> Discussion des résultats. Action de l'histamine chez l'asthmatique.	48
<i>d)</i> Le facteur cardiaque dans certains asthmes dits essentiels	51

VI. Le syndrome migraine et les substances histaminiques . . .	55
a) Dosage de l'équivalent histaminique au cours d'un accès d'hémicranie.	55
b) La migraine provoquée par l'histamine	58
c) Action de l'histamine chez un migraineux. Son mécanisme.	60
d) Les résultats négatifs.	67
e) Conclusions	67
VIII. L'hypertension anaphylactique et l'hypertension post-histaminique.	69
a) L'hypertension post-histaminique.	70
b) L'hypertension anaphylactique.	71
c) Les poussées hypertensives essentielles des sujets jeunes.	75
VIII. Pathogénie	77
a) Facteur cellulaire.	77
b) Facteur nerveux	80
c) Facteur circulatoire.	86
IX. Indications thérapeutiques.	88
a) Entraver la libération des substances histaminiques	89
b) Supprimer les substances histaminiques.	91
c) Modifier la réaction de l'organisme.	91
d) Indication des tonicardiaques	93
e) Contre-indications de l'adrénaline chez certains asthmatiques.	93
X. Conclusions	95
BIBLIOGRAPHIE	99